FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1904 **THÈSE** N° –

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 30 Juin 1904, à 1 heure

PAR

Moïse SERFATY

Né à Oran le 8 juin 1874

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

LA SALICINE

Président : M. RAYMOND, *professeur*

Juges : MM. DIEULAFOY, CHANTEMESSE, *professeurs*
M. RENON *agrégé.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

H. JOUVE

15, rue Racine, 15

1904

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie	P. POIRIER
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et Chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	HUTINEL. BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL
Opérations et appareils	RECLUS.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	BROUARDEL
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée	HAYEM.
Clinique médicale	DIEULAFOY. DEBOVE. LANDOUZY.
Maladie des enfants	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND TILLAUX.
Clinique chirurgicale	LE DENTU. TERRIER. BERGER.
Clinique ophtalmologique	De Lapersonne
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchements	BUDIN. PINARD.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON

Agrégés en exercice.

MM.			
ACHARD	FAURE	LEGUEU	TEISSIER
AUVRAY	GILLES DE LA TOURETTE	LEPAGE	THIERY
BEZANÇON	GOSSET	MARION	THIROLOIX
BONNAIRE	GOUGET	MAUCLAIRE	THOINOT
BROCA (Aug.).	GUIART	MERY	VAQUEZ
BROCA (André)	HARTMANN	POTOCKI	WALLICH
CHASSEVANT	JEANSELME	REMY	WALTHER
CUNEO	LANGLOIS	RENON	WIDAL
DEMELIN	LAUNOIS	RICHAUD	WURTZ
DESGREZ	LEGRY	RIEFFEL (chef des travaux anat.)	
DUPRE			

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE BIEN-AIMÉE

A MON PÈRE

En gage de profonde reconnaissance.

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MES NEVEUX

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. RAYMOND

Professeur de clinique médicale à la Salpêtrière.
Membre de l'Académie de Médecine.
Médecin des Hôpitaux.
Officier de la Légion d'honneur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. ARTHAUD

Chef des travaux de Physiologie au Muséum d'histoire naturelle.

A MES MAITRES

DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE MARSEILLE

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE

MÉDECINE ET DES HOPITAUX DE PARIS

MEIS ET AMICIS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

LA SALICINE

AVANT-PROPOS

Il peut sembler, au premier abord, peu utile d'introduire dans la thérapeutique un médicament nouveau, pour provoquer l'analgésie ou l'antipyrèse.

La pharmacopée moderne paraît assez riche en produits de ce genre, depuis l'antipyrine jusqu'au pyramidon. Malheureusement, tous ces produits, d'activité très réelle, ont des contre-indications, formelles dans certains cas. En particulier, l'antipyrine est mal tolérée par certains malades, le sulfate de quinine est mal supporté par l'estomac, le salicylate de soude produit des bourdonnements d'oreilles. De plus, tous les analgésiques, à dose thérapeutique, donnent un affaiblissement marqué du tonus cardio-vasculaire et fatiguent le cœur.

C'est pour ces diverses raisons que, dans certains cas, le besoin d'un analgésique et d'un antipyrétique à toxicité très faible, à tolérance très grande, se fait si souvent sentir.

L'emploi de la salicine supprime ces divers inconvénients et permet, dans bien des cas, de résoudre des problèmes thérapeutiques insolubles sans elle.

Malgré les avantages que présente cette substance nous n'aurions pas osé de réintroduire la salicine dans la thérapeutique courante, si nous n'avions eu la bonne fortune de collaborer pour une part aux recherches entreprises par le Dr Arthaud, en collaboration avec notre camarade Petit, et si nous n'avions été encouragé par notre président de thèse, M. le professeur Raymond, à poursuivre et à compléter cette étude dans son service hospitalier.

Nous tenons à remercier le Dr Arthaud, pour l'amabilité avec laquelle il nous a toujours reçu et pour les conseils éclairés qu'il n'a cessé de nous prodiguer pendant tout le temps que nous avons eu à nous occuper de la salicine.

Que M. le professeur F. Raymond daigne accepter nos remerciements les plus sincères pour l'honneur qu'il nous a fait, en acceptant la présidence de notre thèse inaugurale et pour la bienveillance qu'il nous a constamment réservée, dans son service de l'hôpital de la Salpêtrière.

Il est de notre devoir de penser à nos premiers maîtres, et, en particulier à MM. les professeurs L. Magon, F. Arnaud, et Boinet de l'Ecole de Mar-

seille, de qui nous conservons un sentiment de profonde reconnaissance.

Nous ne devons pas oublier MM. les Drs Maygrier, professeur agrégé et accoucheur des hôpitaux, Galliard, médecin de Lariboisière et Vauthier, de Paris, pour les bonnes leçons que nous avons reçues d'eux.

Merci, à tous, maîtres et camarades, qui pendant nos études et nos travaux, n'ont ménagé pour nous, ni leur aide, ni leur patience.

A tous, toute notre reconnaissance.

HISTORIQUE

L'écorce de saule (*familles des salicinées ou salicacées*) d'où l'on retire la plupart du temps la salicine, objet de notre travail d'aujourd'hui, était déjà employée, à la fin du XVII^e^ siècle, dans le traitement des fièvres paludéennes.

En 1694, Ettner avait mis en usage les feuilles de saule, en décoction, pour guérir les fièvres des marais. Bien avant les médecins, les paysans utilisaient l'écorce, en décoction dans l'eau ou le vin. Dans quelques régions, cette pratique s'est conservée, et l'on se sert encore de jeunes bourgeons de saule ou de reine des prés (*ulmaria spiræa*), en infusion dans le cidre, la bière et le vin, pour combattre les fièvres intermittentes, les névroses, les hémorrhagies passives, et même les leucorrhées. Il y en a qui emploient l'écorce de saule, soit comme vermifuge, soit comme tonique.

Les Arabes guérissent la fièvre quarte, en faisant respirer les vapeurs qui se dégagent des feuilles et des branches de saule, projetées sur des charbons ardents.

Après Ettner, on voit Stone, Gunz, Gerhardt,

Mayer, Harthmann, Gilibert, Wilkinson, Coste, Willemet, faire des publications favorables sur ce médicament indigène. Koming (*in de cortice salicis alb.*) nous signale plusieurs cas de guérison des fièvres paludéennes par le salix alba. Burtin et Planche (*Bulletin de pharmacie*, t. I, p. 36) vont plus loin et affirment avoir obtenu, par le saule blanc, des résultats qu'ils n'ont pas eus par le quinquina.

Vauters, Clossius et Barbier d'Amiens nous paraissent satisfaits de l'emploi du saule, dans le paludisme et autres affections périodiques. Après un voyage en Italie, en 1818, Dureau-Delamalle, signala, à l'Académie des Sciences, la préférence marquée des médecins de Sienne, pour l'écorce de saule sur le quinquina. Monier, d'Apt (*Journal de la Société de médecine*, t. XXIV, p. 141), constata la guérison d'une fièvre intermittente pernicieuse cholérique, par ce moyen.

Cazin (*Traité pratique et raisonné des plantes médicinales indigènes et acclimatées*) compte presque autant de succès par l'écorce de saule, que par celle du quinquina, dans les fièvres intermittentes. Il l'employait pour cela, à hautes doses : 30, 60 et 80 grammes de poudre, divisés en 4, 5 ou 6 paquets, pour chaque intervalle d'accès. Dans les cas très graves, il se servait d'abord du sulfate de quinine. Il a également prescrit cette écorce comme préventif des fièvres intermittentes, chez des gens, habitant des régions marécageuses, et ayant des accès toutes les années. Il cite l'observation d'une famille

entière, de la vallée humide de la Liane, qu'il a préservée par ce moyen des fièvres paludéennes.

L'écorce de saule a été utilisée encore dans les diarrhées chroniques et les gastralgies. Barbier dit s'en être bien trouvé, dans la dyspepsie. Robert a publié, dans un travail (*Nouveaux éléments de médecine pratique*, deuxième partie, p. 842, Paris 1805): « L'infusion de l'écorce de cet arbre a guéri dans six semaines, deux ulcères internes, dont l'un à la poitrine, et l'autre au sein gauche, suite d'abcès qui avaient été ouverts et qui avaient jeté le malade dans une fièvre lente et le marasme. » Welsch (*in* Murray) prétend qu'on a employé l'extrait de jeunes feuilles de saule blanc, dans les ulcères du poumon.

Harthmann (*Dissertatio de virtute salicis laureæ anthelmint*, Francfort 1781), Luders et Cazin donnaient le saule comme anthelmintique.

Stoll (*Ratio medendi, pars tertia*, p. 229, Parisiis, 1787) a prescrit cette plante indigène contre les ulcères atoniques ou fongueux, dans la gangrène et la pourriture d'hôpital. Elle a été employée pour la confection des bains aux enfants scrofuleux, atteints de débilité des extrémités inférieures.

Gunz (*De Cortice salicis cortici peruviano substituendo commentatio*. Lipsiæ Beerius, 1787) ordonnait les chatons de saules en fleurs, comme calmants et hypnotiques. Dioscoride employait les feuilles pour procurer la stérilité aux femmes. Etmuller et d'autres ont conseillé le suc de ces feuilles comme un anaphrodisiaque.

« Ommendantur contra libidinem imprimis muliebrem arcendam, ad quam decoctum cum vino egregie valet (Bœcler. *Cynosur. mat. med.* t. III, p. 589) ».

Le peuplier, à son tour, a été employé dans presque tous les cas, où l'on avait administré le saule. En 1833, Cottereau et Verdé de Lisle annoncèrent, à la Société de médecine pratique, qu'ils avaient prescrit les feuilles de peuplier blanc, dans les fièvres intermittentes, avec quelques avantages. Ils en ont fait bouillir une poignée dans un verre d'eau, et en ont administré la décoction deux heures avant l'accès. Gallot, de Provins, avait déjà utilisé souvent l'écorce du peuplier blanc, et la considérait comme un excellent succédané du quinquina.

Dubois, de Tournai, a guéri, par l'écorce du peuplier, deux cas d'affections périodiques.

Cazin a employé les feuilles du peuplier blanc et celles du peuplier tremble dans trois cas, guéris, de fièvre tierce.

Ainsi, toutes ces propriétés du saule et du peuplier firent penser à une relation qui pouvait exister, entre leur principe et celui du quinquina.

En 1825, l'attention de Fontana, pharmacien à Laziza, près de Vérone, fut attirée par ces remèdes populaires, et, après les avoir étudiés, il signala un principe actif dans le saule blanc (*salix alba*).

En 1828, cette même substance a été isolée du *salix helix* par Leroux, pharmacien à Vitry-le-François (Marne) ; elle fut mentionnée, à la même épo-

que, par Büchner de Munich, Herberger de Strasbourg, Rigatelli de Vérone. Braconnot la signala, à son tour, dans quelques peupliers, tels que le tremble (*populus tremula*), le peuplier d'Athènes (*populus græca*), le *salix fissa*, le *salix amygdalina*, sans l'avoir rencontrée dans d'autres espèces de saules ou de peupliers.

Cette substance prit alors le nom de salicine, à cause de son extraction de la famille des salicinées.

Leroux crut d'abord à la présence d'un alcaloïde, puis, reconnut son erreur, en voyant que ce corps n'avait rien des alcaloïdes végétaux.

Après lui, bien d'autres auteurs ont étudié la salicine, et Wœhler l'a rencontrée, jusque dans le castoréum. Peschier la signala aussi dans les bourgeons floraux de la reine des prés (*spiræa ulmaria*). On en a trouvé également jusque dans les feuilles du saule, lui-même.

Petit nous rappelle que la découverte de la salicine, par Leroux, présentée à l'Académie des Sciences, donna lieu de la part de Rigatelli, Büchner et Fontana, à des réclamations de priorité, que Magendie, dans son rapport à l'Académie des Sciences (10 mai 1830), résolut en faveur de Leroux (*Archives générales de Médecine*, 1830, 1re série, t. XXIII, p. 305).

Giacomini assure que, dès 1825, plusieurs médecins de Vérone firent usage de la salicine, dans le traitement des fièvres intermittentes. En 1830, quelques médecins français expérimentèrent ce nouveau

produit contre les mêmes affections. Les premières observations, parues en France, sont de Girardin (*Ann. univ. de méd.*, fév. 1830), Miquel (*Gaz. méd.*, 1830), Andral (*Gaz. méd.*, 3 sept. 1831), Richelot (*Ann. univ. de méd.*, 1834). Husson et Bally essayèrent la salicine à l'Hôtel-Dieu, et, en Allemagne, Pleischl et Stromholz l'administrèrent à un grand nombre de malades.

Nous citerons seulement, en passant, les noms de Duflos, Erdmann et Marchand, Gay-Lussac, A. Moitessier (thèse de chimie, *Recherches sur la salicine et les composés salicyliques*. 4° Montpellier, 1864), Mulder, Otto, Pelouze, S. Tonoli (*Gazz. med. ital. lomb.*, Milano 1884), qui se sont livrés à l'étude des principales propriétés physiques et chimiques de la salicine, de sa composition et des divers modes de son extraction. Piria s'est spécialement occupé de la constitution de la salicine.

Macari a publié un travail sérieux sur la salicine (*Gaz. méd. de Toscane*, citée par le *Journal de Pharmacie et Chimie*, t. XXVII, p. 393. Paris 1855). Voici comment il conclut : La dose doit être de 1 à 3 grammes, donnés dans l'intervalle d'un accès à un autre, et que l'on doit répéter une ou plusieurs fois. La première dose diminue ordinairement, d'une manière sensible, l'intensité et la durée de l'accès suivant, mais coupe rarement la fièvre d'emblée. La solution est la préparation la plus efficace. Cet agent ne donne lieu à aucun symptôme de perturbation et d'altération nerveuses, comme le fait le sulfate de

quinine ; mais dans les cas rebelles et dans les fièvres pernicieuses, il faudra toujours recourir à ce dernier.

Serre a utilisé, avec succès, la salicine dans un cas de névralgie faciale. Lenz (*Journal de Hufeland*, août 1833) s'en est bien trouvé, dans la toux chronique, qui persiste à la suite des affections aiguës de la poitrine et surtout de la grippe.

Noble, médecin à Versailles, Lefèvre, etc., ont obtenu de la salicine, employée comme fébrifuge, des résultats favorables. On s'est également servi de ce médicament dans les diarrhées, et, en un mot, dans tous les cas où l'on pourrait prescrire la quinine.

J. B. Blaincourt (*Essai sur la salicine et sur son emploi dans les fièvres intermittentes*. 4° Paris, 1830), Fonssagrives (Article Salicine. *Dictionnaire encycl. des sc. méd.* Paris 1877, 3 s. VI 270-274), Gubler (*Emploi thérapeutique de la salicine. Bull. et mém. Soc. de thérap.* 1876. Paris 1877, 2 s. iii, 149-151), H. Lajoux, E. Ory, L. H. Petit. *De l'emploi de la salicine, de l'acide salicylique et du salicylate de soude dans la thérapeutique médicale. Bull. gén. de thérapeutique*, etc. Paris, 1876 XCI, 454, 508-1877 XCII, 18,70), G. Richelot (*Essai sur les propriétés fébrifuges de la salicine. Arch. gén. de méd.* Paris, 1833, 2 s. III, 5-27), s'intéressèrent à cette substance.

La salicine a été tantôt employée, tantôt rejetée. Après plusieurs oscillations et fluctuations, ce produit a été plongé à peu près complétement dans

l'oubli. Il est venu au monde, a grandi et disparu, après une certaine période, sans raisons plausibles.

J. B. Blaincourt, dans sa thèse, examina les propriétés de la salicine, d'où il conclut à quelques résultats satisfaisants.

Trousseau et Pidoux (dans leur *Traité de thérapeutique*, t. II, p. 531 et 532, 8e édition, 1869) n'accordent pas leurs faveurs à la salicine, et ne lui reconnaissent que des vertus toniques et anthelmintiques.

Rabuteau (*Eléments de thérapeutique et de pharmacologie*, 1877), nous indique l'emploi de la salicine comme antiseptique, pouvant être utilisée dans le traitement « de la gangrène et des ulcères de mauvaise nature ». Binz prétend qu'on peut tuer « les organismes inférieurs » à l'aide d'une solution de salicine, au titre de 1 p. 50.

Enfin, le silence, qui a été fait autour de la salicine, est-il mérité ? Nous voulons, aujourd'hui, en douter. Depuis les travaux théoriques et pratiques de Kolbe et Lautemann, nous avons vu l'acide salicylique, le salicylate de soude et la salicine, reprendre un rang honorable, dans les affections accompagnées de fièvre.

Maclagan, en Angleterre, s'est beaucoup occupé de la salicine, dans le *The Lancet*. Ayant observé les effets de ce produit, comme tonique et fébrifuge, en même temps, et, comme il croyait que la fièvre, dans les rhumatismes, était tout simplement d'origine paludéenne, il fut ainsi conduit à essayer ce médicament dans un cas de rhumatisme, qui n'eut pas

d'amélioration par une autre médication. Après prescription de 6 grammes de salicine, il obtint un abaissement de la température de plus de trois degrés Fahrenheit (ce qui fait environ 1° 66 centigrade), une diminution de vingt pulsations, une tuméfaction moindre, la douleur dans les articulations malades bien moins forte, et, enfin, l'état général meilleur. L'amélioration persista et la guérison ne tarda pas à arriver. Depuis cette observation favorable, il continua à prescrire la salicine dans tous les cas de rhumatismes. Il tira de son expérience les conclusions suivantes :

1° La salicine est un médicament d'une réelle valeur dans le traitement du rhumatisme aigu.

2° Les bons effets sont d'autant plus manifestes que le cas de rhumatisme est plus aigu.

3° D'une façon générale, dans les vingt-quatre heures, et toujours quarante-huit heures après l'absorption de la salicine, l'amélioration est très marquée, dans les cas aigus, pendant un temps assez long.

4° Elle paraît faire avorter la maladie, de même que les sels de quinine guérissent la malaria et l'ipécacuanha la dyssentérie, si on fait prendre la salicine au début de l'attaque rhumatismale.

5° Le symptôme douleur est le premier à disparaître, ou à devenir moindre.

6° Dans les cas aigus, la diminution de la douleur arrive presque toujours en même temps que la chute de la température.

7° Dans les cas subaigus, la douleur est calmée

quelquefois, d'une manière sensible, avant que la température ne commence à tomber ; c'est, en particulier, le cas, lorsque, comme on le remarque souvent chez les malades à tempérament nerveux, la douleur est proportionnellement plus grande que l'élévation anormale de la température.

8° Dans le rhumatisme chronique, la salicine a des effets variables ; elle peut faire obtenir de bons résultats, là, où d'autres médicaments ont subi un échec, et produire un effet nul, là, où d'autres substances ont donné de bons effets.

Sénator de Berlin, discutant le travail de Maclagan, n'accorde pas une origine paludéenne à la fièvre, que l'on rencontre dans les rhumatismes. « La quinine, elle-même, dit-il, n'a que des effets très incertains, dans les cas de rhumatisme ». Malgré cela, il accorde, à la salicine, une action thérapeutique semblable à celle observée par Maclagan, et, il ajoute que cet effet est produit par la transformation, en majeure partie, de la salicine, dans l'organisme, en acide salicylique.

Maclagan, dans un deuxième mémoire, affirme de nouveau l'efficacité de la salicine dans les rhumatismes, et fait ressortir, d'une façon plus particulière, les deux points suivants :

1° La dose à faire absorber ;

2° Les complications cardiaques du rhumatisme qu'il n'avait pas suffisamment observées, lorsqu'il publia ses premiers résultats.

« Je n'ai pas d'expérience, disait-il dans son pre-

mier travail, relativement à l'action de la salicine, sur les complications cardiaques de la fièvre rhumatismale ; mais il n'est pas besoin d'observations détaillées, pour démontrer qu'un médicament, qui raccourcit la durée ou diminue la gravité d'une attaque de rhumatisme, doit nécessairement amoindrir, à un degré proportionnel, le risque d'accidents cardiaques ».

La seconde fois, il tira les conclusions suivantes :

1° Administrée, au début et à doses suffisantes, la salicine fait éviter les complications cardiaques.

2° A fortes doses, c'est la façon la plus pratique d'enrayer leur marche, si les complications existent déjà.

3° Malgré la salicine, il est permis d'employer un traitement externe, pour faire activer les bienfaits du remède.

4° Dès que la température retombe à la normale, la salicine n'a plus d'effet sur le cœur.

5° La salicine est impuissante à enlever l'exsudation qui persiste après la cessation de la fièvre.

Après les premières observations publiées par Maclagan, d'autres médecins firent quelques publications dans le même sens. Parker May a obtenu de bons résultats dans le rhumatisme cardiaque, survenu à la suite d'un refroidissement, et sans d'autres symptômes que ceux de l'endocardite.

Nous voyons alors, Brew, Macmillan, Pollard, Ralfe, Schofield, Sydney Ringer, Walker, s'occupant de la salicine, et remarquant, de même que

Senator et Maclagan, un abaissement de température, avec un nombre de pulsations moindre, disparition rapide de la douleur et de la tuméfaction des articulations.

Un malade de Ralfe avait des symptômes généraux très marqués; on observa bientôt, après l'absorption de la salicine, diminution de la fièvre, d'accord avec la deuxième conclusion du premier travail de Maclagan.

Des complications cardiaques survinrent chez les malades de Schofield et Sydney Ringer. Le premier de ces deux auteurs trouva une endocardite qui guérit bien, et, le second, une péricardite séro-fibrineuse, disparue également rapidement. Chez ces deux malades, il existait, à la pointe du cœur, un léger souffle, que l'on n'a plus entendu, après le traitement de la salicine. Schofield signale un cas de récidive des accidents du côté du cœur, après arrêt de l'absorption de la salicine. Pollard a remarqué une récidive d'un rhumatisme articulaire. Sydney Ringer, lui, prétend que les complications cardiaques ne peuvent être empêchées de survenir par l'emploi de la salicine. Tous les médecins qui ont expérimenté l'acide salicylique, le salicylate de soude et la salicine ne sont pas arrivés aux mêmes résultats. Maclagan ne trouve pas de différence thérapeutique bien notable, entre la salicine et l'acide salicylique; pourtant, il s'empresse d'accorder la préférence à la salicine, parce qu'elle ne produit pas l'irritation des voies digestives qu'il a rencontrée avec l'acide salicylique.

Le Dr Jacob, au début de ses expériences, ne partagea pas l'opinion de Maclagan, et employa de préférence l'acide salicylique à la salicine. Dans neuf cas recueillis par lui, à Leeds General Infirmary, il pensa trouver une grande supériorité de l'acide salicylique sur la salicine. Il remarqua moins d'influence de la salicine sur la fièvre et les douleurs rhumatismales, qu'avec l'acide salicylique. De même il fut découragé dans l'emploi de la salicine par une péricardite, arrivée chez un de ses malades qui suivait ce traitement. D'un autre côté, dans les cas soignés par l'acide salicylique, il obtint une amélioration très sensible ; les douleurs avaient disparu presque totalement dans un jour, sans aucun symptôme fâcheux, sauf un cas, où il se produisit des envies de vomir. L'auteur regrette que, dans tous ces cas, le cœur ait été atteint avant le commencement du traitement.

Quelque temps après, le Dr Jacob ne montra plus le même enthousiasme pour l'acide salicylique. Il eut deux cas, traités par cet acide, et, terminés, tous deux, par la mort. Nous devons reconnaître que ces deux cas étaient malheureux, car ils étaient d'une gravité exceptionnelle (Le premier était un alcoolique ayant eu des complications du côté du péricarde et du cerveau, avec température variant de 38°,5 à 41°, et se maintenant généralement vers 39°,5. Le deuxième était également atteint de péricardite, accompagnée d'une température très élevée, allant jusqu'à 41°7, et mourut dans le coma).

Dans une lettre adressée un mois plus tard à l'éditeur du « *The Lancet* », le Dr Jacob porta, de nouveau, des modifications dans son opinion, devenue plus favorable à la salicine, et, depuis ce jour, il lui accorda plus de bienveillance qu'à l'acide salicylique et au salicylate de soude, parce que, dit-il, elle est plus agréable à absorber. Il n'y a que son prix relativement élevé qui peut servir d'obstacle à son emploi dans le service des hôpitaux.

Le docteur Curnow, de même que Sydney Ringer, trouva que la salicine n'a presque pas d'influence dans les complications cardiaques. Il recueillit quatre cas, traités par ce médicament, et voici ce qu'il en pensa : « Les trois premiers cas semblent indiquer que le traitement par la salicine est le vrai desideratum dans les rhumatismes ; mais, dans le dernier cas, l'absence de tout soulagement, l'apparition de la péricardite très aiguë, l'impuissance du remède contre cette complication et la fièvre qui l'accompagnait, doivent nous faire hésiter à accepter définitivement l'opinion de Maclagan, à savoir que la salicine semble arrêter la marche de la maladie, aussi efficacement que la quinine guérit la fièvre intermittente, et l'ipécacuanha la dyssenterie, que, donnée assez tôt et à doses suffisantes, elle prévient les complications cardiaques et que son administration, à fortes doses, est le meilleur moyen d'arrêter leurs progrès, lorsqu'elles surviennent ».

Nous reconnaissons parfaitement bien, que la salicine donne quelquefois des insuccès. Quel traitement

peut se vanter de n'en point donner ? Nous n'avons nullement l'intention de croire la salicine infaillible, et d'agir, dans les rhumatismes, à l'égal du mercure dans la syphilis ; mais, enfin, d'après les différents auteurs qui ont très bien étudié ce médicament, et, d'après nos observations personnelles, il nous est presque permis de conclure, que c'est encore celui qui nous a fourni les meilleurs résultats, dans les affections rhumatismales, sans nous procurer les multiples inconvénients du salicylate de soude, de l'acide salicylique, de l'aspirine et autres (bourdonnements d'oreilles, intolérance, troubles gastro-intestinaux, surveillance des doses), même, quand la salicine a été prescrite à des doses relativement élevées. Nous avons eu à constater, un soulagement assez sensible des douleurs, la disparition de la tuméfaction quand elle existe, chute de la température, sans complications bien manifestes et dans un bref délai. La guérison se fait sentir assez rapidement. Nous conseillons, en même temps que la salicine, en cas de rhumatismes aigus, ou subaigus, d'instituer le régime lacté.

Le docteur E. B. Turner, dans « *The Lancet* », a publié les résultats obtenus dans deux cents cas de grippe, traités par la salicine. Voici d'ailleurs ses conclusions : Administrée à la dose de 20 grains (1 gr. 20 environ), toutes les heures, et tout à fait au début de la maladie, la salicine, au bout de quelques heures, fait retomber la température à la normale, et, généralement ramène la convalescence après

24 heures. Elle atténue également la nature infectieuse de la maladie. De même, plus tôt le remède peut être administré après l'apparition des symptômes de l'influenza, plus tôt ceux-ci disparaissent, et, si le traitement est commencé au premier frisson, la température normale est recouvrée, et le soulagement, obtenu en 6 heures. Dans les 200 cas, traités par le docteur Turner, il ne s'est produit aucune complication du côté de l'appareil broncho-pulmonaire, telle que bronchite ou pneumonie.

Nous-même, nous avons eu l'occasion de remarquer les bons effets de la salicine dans plusieurs cas de grippe. Nous croyons qu'il ne serait pas mauvais de l'employer également dans tous les cas où l'antipyrine peut être prescrite.

Un médecin américain, le docteur Pain, s'est servi du saule noir (*salix nigra*) comme sédatif puissant, agissant surtout sur les organes génitaux (*Of the Texas state medical Association*, 1886). Nous sommes à nous demander si cette action sédative n'est pas due à la salicine, contenue dans le salix nigra.

Maintenant, nous avons un point à faire ressortir, parmi les actions de la salicine, c'est l'analgésie produite par ce médicament. Les auteurs ont très peu parlé de cette propriété, aussi nous avons essayé d'étudier, de notre mieux, cette partie. Nous croyons donc, de notre devoir, de signaler les bienfaits que l'on peut en retirer. En effet, nous avons expérimenté la salicine, comme l'antipyrine, la quinine et tous les antinévralgiques courants. Nous sommes

arrivé à obtenir des résultats qui méritent d'être connus. D'ailleurs, plus loin, nous publions quelques expériences de physiologie et un certain nombre d'observations cliniques, que nous avons recueillies à la clinique du docteur Arthaud, chez des malades de la ville, et chez ceux traités dans le service de M. le professeur Raymond, à l'hôpital de la Salpêtrière.

Nous restons d'accord avec Trousseau, qui accordait à la salicine, la qualité d'un tonique. Nous prouverons de notre mieux cette propriété par les tracés que nous avons obtenus, sous la direction du docteur Arthaud et, aidé de notre sympathique camarade, H. Petit, sur le muscle et sur le cœur.

La salicine paraît également avoir une certaine influence sur les fièvres paludéennes, bien qu'à notre grand regret, nous n'ayons pu en faire une expérience personnelle, Les publications faites à ce sujet, et les quelques résultats favorables déjà obtenus, devraient nous encourager à pousser encore nos recherches, sur l'emploi de cette substance contre le paludisme.

Je souhaite, pour la France, que ses nombreux saules et peupliers arrivent à rivaliser avec les quinquinas américains.

La salicine est relativement chère aujourd'hui. Mais, le jour où elle sera mieux connue, où son commerce aura plus d'extension, les appareils de production seront perfectionnés, son prix de revient ne sera pas bien élevé. N'a-t-on pas là une nouvelle ressource pour notre pays ?

Nous serions heureux, si, par ce modeste travail, nous pouvions arriver à faire accorder à la salicine la place qu'elle mérite, en thérapeutique. Nous devons faire remarquer que nous n'avons nullement la prétention de la faire substituer à d'autres substances, antithermiques, analgésiques ou toniques ; seulement, il nous semble que, dans certaines circonstances, on peut l'employer avec avantage.

Voici d'ailleurs ce que prédisaient Mérat et Delens dans le *Dictionnaire universel* (t. IV, p. 126) : « Si l'efficacité de la salicine se confirmait, la découverte de ce remède serait, pour l'Europe, une précieuse conquête ».

PRÉPARATION

Le mode le plus courant de l'extraction de la salicine est le suivant :

On épuise, par de l'eau bouillante, l'écorce de saule qui contient environ 4 à 6 o/o de salicine. L'industrie emploie surtout, pour cette opération, le *salix fragilis* (saule fragile), et fait bouillir l'écorce dans l'eau pendant 3 ou 4 heures.

On concentre la liqueur, ainsi obtenue, jusqu'au quart, par l'évaporation. Puis, on la met en digestion, pendant près de 24 heures, avec un oxyde de plomb (litharge ou massicot en poudre fine). Quelquefois, il arrive qu'on ajoute de la chaux, pour précipiter

les diverses substances étrangères qui peuvent se trouver mélangées avec la salicine.

On filtre, et l'on traite cette liqueur par $SO^4 H^2$ (acide sulfurique) pour précipiter la chaux, en sulfate de chaux, et, l'oxyde de plomb, en sulfate de plomb, tous deux insolubles.

On filtre de nouveau ; on évapore ensuite le produit filtré, jusqu'à consistance de sirop, et on laisse refroidir. La salicine critallise au bout de quelques jours. Pour arriver à avoir un produit pur, on traite cette salicine par du noir animal, et l'on cherche à obtenir de nouvelles cristallisations.

En Angleterre, Jowett et Potter (*Pharm. Journ. London*, 1902, XV, 4° série 107, n° 1677), ajoutent au lieu de l'oxyde de plomb, de l'acétate de plomb, environ 10 o/o, par rapport au poids de l'écorce employée. Ils font bouillir ensuite ce mélange, pendant dix minutes, à peu près, filtrent sur de la flanelle et saturent par H^2S (hydrogène sulfuré) pour chasser l'excès de plomb, en Pb^2 S (Sulfure de plomb) insoluble. Puis ils font cristalliser.

Propriétés physiques.

La salicine possède une couleur blanche ; elle est d'une saveur très amère. On s'aperçoit légèrement de cette amertume, même dans une solution à 1/1.500.

Les cristaux appartiennent au système orthorhom-

bique. On a remarqué les formes : m, g^1e^1 ; angles $mm = 139° 12'$; $e^1e^1 = 136° 18'$ (Schabus).

Ses solutions sont lévogyres, c'est-à-dire dévient à gauche le plan de polarisation de la lumière : $[\alpha_r] = 55°8$, d'après Bouchardat (*Comptes rendus de l'Académie de Médecine,* t. XVIII, p. 298).

La salicine est insoluble dans l'éther et les huiles essentielles.

Elle est soluble dans l'eau et l'alcool.

100 parties d'eau à 19° en dissolvent 5 parties 6.

L'eau à l'ébullition en dissout une plus forte proportion. 28 parties d'alcool dissolvent près de 1 partie de salicine.

L'ammoniaque en dissout également une certaine quantité.

Son degré de fusion est à 201°, et, elle se décompose à une température très élevée (bien au-dessus de son point de fusion) pour donner de l'hydrure de salicyle, mélangé à des produits empyreumatiques (Gerhardt).

Propriétés chimiques.

La salicine a pour formules :

Equivalentaire : $C^{26}H^{18}O^{14}$

Atomique : $C^{13}H^{18}O^{7}$

formule que nous emploierons constamment dans

notre travail, la théorie atomique étant la plus admise.

Pour essayer de mieux nous faire comprendre, par intervalles, nous serons obligé de donner quelques détails, sur la composition des corps, qui peuvent nous intéresser.

La salicine est un glucoside saligénique non azoté. Comme l'a dit, à juste titre, Piria, on peut la considérer comme une combinaison naturelle d'une molécule de glucose (sucre de raisin) avec une molécule de saligénine.

Ainsi, nous avons :

$$\underbrace{C^6H^{12}O^6}_{\text{Glucose}} + \underbrace{C^7H^8O^2}_{\text{Saligénine}} = \underbrace{C^{13}H^{18}O^7}_{\text{Salicine}} + \underbrace{H^2O}_{\text{Eau}}$$

La saligénine ($C^7H^8O^2$) ne doit pas être perdue de vue, parce qu'elle nous servira encore assez fréquemment dans le courant de cette étude chimique. Etant un alcool-phénol, nous pouvons l'écrire, en la décomposant par noyaux :

$$C^6H^4 \prec \begin{matrix} CH^2OH \\ OH \end{matrix}$$

formule qui nous représente une molécule de diphénol $C^6H^4(OH)^2$, dans laquelle un hydroxyle HO a été remplacé par CH^2OH, molécule d'alcool primaire.

La salicine, en présence d'un réactif faible, se dédouble en glucose et en saligénine, et alors

$C^6H^{12}O^6$ (glucose) reste intacte, tandis que la saligénine $C^6H^4 < \begin{matrix} CH^2OH \\ OH \end{matrix}$ se laisse détruire, et c'est presque toujours le noyau CH^2OH (alcool) de cette saligénine, qui est transformé. En présence d'un réactif énergique, la glucose et la saligénine, qui composent la salicine, s'altèrent toutes deux.

Puisque le noyau CH^2OH (alcool) nous servira, dans un instant, rappelons que les alcools primaires, en présence des oxydants, donnent d'abord un aldéhyde, puis un acide. Les déshydratants fournissent un hydrocarbure ou un éther.

Réactions.

Acides. — Traitée par les acides, la salicine nous donne à observer, soit des dédoublements, soit des combinaisons, soit des déshydratations.

Ainsi, pour les dédoublements et les déshydratations, on remarque que, si l'on met en présence, et à froid, de la salicine avec de l'acide sulfurique (SO^4H^2) ou de l'acide chlorhydrique (HCl) étendus, ou même un acide minéral également très étendu, cette salicine s'hydrolyse, pour nous fournir de la saligénine et de la glucose ordinaire $C^6H^{12}O^6$ (Piria), d'où

$$\underbrace{(C^6H^{11}O^5 - O - C^6H^4 - CH^2OH)}_{\text{Salicine}} + \underbrace{H^2O}_{\text{Eau}} = \underbrace{C^6H^{12}O^6}_{\text{Glucose}} + \underbrace{C^6H^4 < \begin{matrix} CH^2OH \\ OH \end{matrix}}_{\text{Saligénine}}$$

Maintenant, si l'on chauffait, jusqu'à l'ébullition de la salicine, en présence de l'acide sulfurique (SO^4H^2), ou de l'acide chlorhydrique (HCl) étendus, on commencerait par obtenir de la saligénine, qui se décomposerait très rapidement, si l'on continuait à chauffer jusque vers 140° ou 150°, pour donner de la salirétine, produit obtenu par déshydratation, véritable éther-oxyde de la saligénine, espèce d'anhydride résineux.

Nous avons trouvé la formule de la salirétine dans Moitessier et qui est $C^{14}H^{14}O^3$.

On a donc la réaction suivante :

$$\underbrace{\left(2\ (C^6H^4 \begin{matrix} CH^2OH \\ OH \end{matrix}\right)}_{\text{Saligénine}} = \underbrace{C^{14}H^{14}O^3}_{\text{Salirétine}} + \underbrace{H^2O}_{\text{Eau}}$$

Comme nous avons dit que c'est un éther-oxyde nous pouvons, je crois, écrire :

$$C^{14}H^{14}O^3 = C^6H^4 \begin{matrix} CH^2—O—CH^2 \\ OH \qquad\quad OH \end{matrix} > C^6H^4$$

Salirétine

Dans cette formule-ci, nous voyons que c'est le noyau CH^2OH (alcool) qui a été modifié.

La salicine, en présence de l'acide sulfurique (SO^4H^2) concentré, donne une liqueur rouge-sang, dénommée, par Piria, rutiline ($C^{14}H^{12}O^2$) et dont la coloration disparaît par addition de H^2O.

Pour les combinaisons, on remarque que l'acide acétique ($C^2H^4O^2$) et tous les acides organiques analogues, portés à 100°, en présence de la salicine, forment peu à peu des éthers neutres, qui sont de véritables combinaisons (Berthelot). Le chlorure acétique et tous les chlorures d'acides nous donnent également avec de la salicine, des éthers neutres (Moitessier), dérivés contenant des radicaux d'acides. Nous nous expliquons cette formation d'éthers par le noyau alcool (CH^2OH), contenu dans la saligénine, provenant de la décomposition de la salicine, et ce noyau, en présence d'un acide, qui ait prise sur lui, ou d'un chlorure d'acide, donne toujours un éther.

Oxygène. — Au contact de l'acide azotique (AzO^3H), étendu et froid, la salicine, glucoside-alcool, perd de l'hydrogène (H), pour donner naissance, en premier lieu, à un dérivé glucosique de l'hydrure de salicyle, connu sous le nom d'Hélicine et qui a pour formule $C^{13}H^{16}O^7$. On a alors la réaction (Piria) :

$$\underbrace{C^{13}H^{18}O^7}_{\text{Salicine}} + \underbrace{O}_{\text{Oxygène}} = \underbrace{H^2O}_{\text{Eau}} + \underbrace{C^{13}H^{16}O^7}_{\text{Hélicine}}$$

Décomposons la formule de la salicine et de l'hélicine, et l'on a :

$$\underbrace{C^6H^{11}O^5-O-C^6H^4-CH^2OH}_{\text{Salicine}} - \underbrace{C^6H^{11}O^5-O-C^6H^4-COH}_{\text{Hélicine}}$$

La première partie $C^6H^{11}O^5$ (fonction glucose), pour les deux substances, reste la même ; tandis qu'encore

ici, c'est le noyau (alcool) CH^2OH de la salicine qui change pour devenir, dans l'hélicine COH.

Si l'on laisse l'oxydation continuer son action, la fonction glucose disparaît. Pour cela, il faut prendre un produit, qui cède facilement son oxygène, tel que le bi-chromate de potasse ($Cr^2O^7K^4$).

Ainsi, Piria a traité la salicine par un mélange de $Cr^2O^7K^4$ (Bi-chromate de potasse) et de SO^4H^2 (acide sulfurique) ; ce mélange a été au préalable étendu d'eau et chauffé. Il a obtenu un produit à odeur d'essence de la reine des près, avec dégagement d'anhydride carbonique (CO^2) et d'acide formique ($H.CO^2H$). Cette substance n'était que de l'hydrure de salicyle ou aldéhyde salicylique, ayant pour formule $C^7H^6O^2$.

On a la réaction suivante que l'on peut écrire, en décomposant :

$$\underbrace{C^6H^{11}O^5 - O - C^6H^4 - CH^2OH}_{\text{Salicine}} + \underbrace{10O}_{\text{Oxygène}} =$$

$$\underbrace{3CO^2}_{\substack{\text{Anhydride}\\\text{carbonique}}} + \underbrace{3H^2O}_{\text{Eau}} + \underbrace{3[H.CO^2H]}_{\text{Acide formique}} + \underbrace{OH - C^6H^4 - COH}_{\text{Aldéhyde salicylique}}$$

Comparons la formule $OH - C^6H^4 - COH$ (aldéhyde salicylique) à celle $OH - C^6H^4 - CH^2OH$ (saligénine ou alcool-phénol) ; nous remarquons alors, que nous avons également, ici, un diphénol, dans lequel un hydroxyle HO a été remplacé par (COH), une molécule d'aldéhyde, au lieu d'être remplacé par une

molécule d'alcool-primaire, comme dans la saligénine.

L'aldéhyde salicylique est donc un aldéhyde-phénol :

$$C^6H^4 < \begin{matrix} COH \\ OH \end{matrix}$$

Il ne faudrait toutefois pas confondre l'aldéhyde salicylique avec l'acide benzoïque, bien que tous les deux aient la même formule $C^7H^6O^2$, que l'on décompose, pour l'acide benzoïque en $C^6H^5 — CO^2H$ (ayant pour groupement fonctionnel CO^2H, comme les acides de la série grasse), tandis que l'aldéhyde salicylique, comme nous le savons déjà, c'est $OH — C^6H^4 — COH$ (aldéhyde aromatique à fonction mixte).

Dans tous les cas, on reconnaîtra cet aldéhyde, à son aspect d'un liquide huileux, aromatique, à odeur de l'hydrure de benzoïle, pas du tout la même que celle de l'acide benzoïque. Ce liquide est lourd, de densité 1,173 à 13°5, incolore, bouillant à 196°, devenant rouge au contact de l'air, à goût âcre et brûlant, et dont la solution aqueuse se colore en violet foncé par les sels ferriques.

Avec un excès de bi-chromate de potasse ($Cr^2O^7K^4$) et d'acide sulfurique (SO^4H^2), ou bien de la potasse (KOH), la salicine se transforme d'abord en aldéhyde salicylique ($OH — C^6H^4 — COH$), qu'à son tour, s'oxyde pour donner de l'acide salicylique ($C^7H^6O^3$), et l'on a :

$$\underbrace{OH - C^6H^4 - COH}_{\text{Aldéhyde salicylique}} + \underset{\text{Oxygène}}{O} = \underbrace{OH - C^6H^4 - CO^2H}_{\text{Acide salicylique}} \quad (\text{réaction des aldéhydes})$$

ou, pour mieux voir la réaction, selon Gerhardt, on peut écrire:

$$\underbrace{C^6H^{11}O^5 - O - C^6H^4 - CH^2OH}_{\text{Salicine}} + \underset{\text{Oxygène}}{11O} = \underbrace{OH - C^6H^4 - CO^2H}_{\text{Acide salicylique}} + \underset{\text{Eau}}{3H^2O} + \underbrace{3C^2O^4H^2}_{\text{Acide oxalique}}$$

Par ébullition avec de l'acide azotique (AzO^3H), étendu de dix fois son volume d'eau, la salicine donne également de l'aldéhyde salicylique ; si cette dernière action se prolonge, cet aldéhyde se transforme en acide nitro-salicylique, ayant la formule :

$$(OH - C^6H^3 (AzO^2) - CO^2H),$$

toujours un diphénol, où le groupement OH a été remplacé par CO^2H, et un atome d'hydrogène (H) par (AzO^2). L'acide nitrique étendu (AzO^3H) par une plus longue durée sur le feu avec la salicine, donne de l'acide oxalique ($C^2O^4H^2$) de l'acide picrique ($OH - C^6H^2 (AzO^2)^3$), par transformation de l'acide nitro-salicylique ($OH - C^6H^3 (AzO^2) - CO^2H$).

L'acide picrique est un trinitrophénol, dont les trois molécules AzO^2 ont remplacé dans la saligénine $\left(C^6H^4 < \begin{matrix} CH^2OH \\ OH \end{matrix}\right)$

2 atomes de H dans la fonction phénol C^6H^4 et le noyau alcool (CH^2OH) (Piria).

On peut arriver à ce résultat très rapidement, en employant de l'acide azotique (AzO^3H) concentré. La salicine, alors, après oxydation, donne de l'acide oxalique ($C^2O^4H^2$) ou ($CO^2H - CO^2H$) et de l'acide nitro-salicylique ($OH - C^6H^3 (AzO^2) - CO^2H$), qui, à son tour, finit par donner de l'acide picrique ($OH - C^6H^2 (AzO^2)^3$) et comme formule de la réaction, on a :

$$\underbrace{(OH - C^6H^3(AzO^2) - CO^2H)}_{\text{Acide nitro-salicylique}} + \underbrace{2(AzO^3H)}_{\text{Acide azotique}} =$$

$$\underbrace{CO^2}_{\substack{\text{Anhydride}\\\text{carbonique}}} + \underbrace{2\,H^2O}_{\text{Eau}} + \underbrace{(OH - C^6H^2 (AzO^2)^3)}_{\text{Acide picrique}}$$

La salicine ($C^6H^{11}O^5 - O - C^6H^4 - CH^2OH$), en présence d'un excès de potasse (KOH) en fusion, donne de l'oxalate de potasse ($CO^2K - CO^2K$) et du salicylate de potasse ($C^6H^4 - OH - CO^2K$).

$$\text{Réaction : } \underbrace{C^6H^{11}O^5 - O - C^6H^4 - CH^2OH}_{\text{Salicine}} + \underbrace{7KOH}_{\text{Potasse}} =$$

$$\underbrace{C^6H^4 - OH - CO^2K}_{\text{Salicylate de potasse}} + \underbrace{3(CO^2K - CO^2K)}_{\text{Oxalate de potasse}} + 2oH$$

Distillée avec de la chaux vive, on a du phénol et de l'hydrure de salicyle, c'est-à-dire de l'aldéhyde salicylique.

$$\text{Réaction : } \underbrace{C^6H^{11}O^5 - O - C^6H^4 - CH^2OH}_{\text{Salicine}} + \underbrace{CaO}_{\text{Chaux vive}} =$$

$$\underbrace{C^6H^5 - OH}_{\text{Phénol}} + \underbrace{C^6H^4 - OH - COH}_{\substack{\text{Aldéhyde}\\\text{salicylique}}} + CaOHO + H^2O$$

Une solution de sodium dans l'alcool absolu, en présence de la salicine, donne un composé ayant pour formule $C^{13}H^{17}O^{7}Na$, dérivé sodique, se présentant sous forme d'une masse blanche, cassante (pour arriver à ce résultat il faut employer, d'une façon constante une seule molécule de salicine par atome de sodium. Une plus grande quantité de salicine nous ferait manquer ce résultat).

La salicine, en présence d'une solution alcaline en ébullition, ne donne pas de réaction.

La salicine paraît s'unir aux alcalis, comme les alcools, pour donner des produits de substitution. Elle donne un composé plombique que l'on obtient par la précipitation d'une dissolution de salicine par l'acétate de plomb ammoniacal. Cette réaction n'est pas produite par l'acétate neutre, ni par l'acétate basique.

Chlore et composés chlorés. — En solution dans l'eau, la salicine fournit, en présence du chlore (Cl), des salicines chlorées, produits de substitution de H^n de la salicine (plusieurs atomes d'hydrogène de C^6H^4 de la fonction phénol de la salicine) par Cl^n (même nombre d'atomes de chlore) ; on peut voir alors les composés suivants :

$C^6H^{11}O^5 — O — C^6H^3Cl — CH^2OH$ = Chlorosalicine (mono).
$C^6H^{11}O^5 — O — C^6H^2Cl^2 — CH^2OH$ = Bichlorosalicine, etc.

qui se conduisent comme des glucosides chlorés.

Ces dernières substances se comportent comme la

salicine, elle-même, en formant des saligénines chlorées, par l'hydrolysation.

L'acide chlorhydrique (HCl) concentré et le chlorate de potassium ($KClO^3$) transforment la salicine en un produit de couleur jaune-pâle, à éclat métallique et nacré, sous forme de paillettes, qui porte le nom de quinone perchlorée (tétrochlorée). Il est également connu sous le nom de chloranile et a pour formule : $C^6Cl^4O^2$.

Piria a constaté également que l'émulsine (synaptase) transformait la salicine en glucose et saligénine.

M. Bourquelot, suivant l'exemple de Piria, a essayé d'obtenir la même réaction, en mettant en présence de la salicine, de la ptyaline et de l'enzyme de la salive. Mais ses expériences sont restées sans résultats..

Nous citerons, tout simplement, comme mémoire, les composés que l'on peut encore obtenir avec la salicine:

Le salicinate de plomb, la tétracétylsalicine, la benzylsalicine, la bromosalicine, la chlorosalicine, etc.

Action de certaines matières organiques sur la salicine. — Marmé nous assure que la salicine se transforme dans le tube digestif (surtout dans l'intestin grêle, par l'action des ferments et des micro-organismes) et dans le sang, en saligénine, en aldéhyde salicylique (acide salicyleux), en acide salicylique et en acide salicylurique.

Il existe un sel de sodium et de salicine, le ferrocyanure de sodium et de salicine, qui a été vanté,

par plusieurs auteurs, dans l'emploi de ce sel, dans tous les cas où la salicine elle-même est employée. Duhalde et Halmagrand ont obtenu d'excellents résultats, dans la fièvre paludéenne, par l'emploi du ferrocyanure de sodium et de salicine.

ETUDE PHYSIOLOGIQUE DE LA SALICINE

L'étude de l'action physiologique de la salicine, comme toutes les études de ce genre d'ailleurs, présente certaines difficultés. Nous avons tâché de l'exposer avec quelques détails.

Nous avons recherché l'action générale de la salicine sur l'organisme entier, puis nous avons étudié son action spéciale sur les différents appareils.

Action générale de la salicine sur l'organisme.

Première expérience. — Nous injectons, à 3 h. 10, deux centigrammes de salicine (une demi-seringue de Pravaz d'une solution titrée à 4 o/o), dans les sacs lymphatiques dorsaux d'une grenouille de poids moyen (20 grammes environ). A cette heure-là, la grenouille est très vive, elle saute avec énergie dès que l'on tente de la mettre sur le dos. Le réflexe palpébral est rapide à se produire, par l'approche d'une aiguille de l'œil.

Immédiatement après l'injection, nous remarquons une agitation plus vive et des essais de fuite plus marqués.

A 3 h. 20 déjà, la grenouille paraît moins vive ; bien que son saut se fasse encore avec une certaine énergie, il est moins fréquent. Placée sur le dos, elle

se relève moins rapidement. Le réflexe palpébral existe encore, et son apparition est lente. La peau de la grenouille a pâli, par contraction des capillaires et sa pigmentation est moins nette (contraction des chromatoblastes).

A 3 h. 40, la grenouille a besoin d'une provocation pour sauter. Le saut reste pourtant énergique. Placée sur le dos, et avec précaution, elle conserve cette position, sans faire de mouvements. La couleur de la peau reste pâle.

Vers 3 h. 50, nous injectons une nouvelle dose de 2 centigrammes de salicine. A 4 h. 10, on ne constate aucune modification. L'état de l'animal reste le même qu'à 3 h. 40. Nous refaisons encore une injection de 4 centigrammes. A 4 h. 40, pas de changement. On recommence une autre injection de 4 centigrammes. A 5 h. 10, la grenouille paraît très abattue ; elle reste sans mouvements. Malgré cela, après de fortes excitations, elle saute encore. Le réflexe palpébral a presque disparu. La peau est toujours pâle et sans pigmentation.

Notre grenouille, ne pesant que 20 grammes, a, au maximum, 2 centimètres cubes de sang ; de même, la salicine ayant un degré de solubilité à peine de 5 o/o dans le sang, l'animal que nous avons pris, pour notre expérience, ne peut dissoudre, dans la masse de son sang, que 10 centigrammes de salicine au plus. Nous avons donc dépassé la dose maxima, en injectant, à notre grenouille, le total de 12 centigrammes de salicine.

Si nous prenons pour base, ces 12 centigrammes, pour un animal de 20 grammes, nous avons 6 grammes pour un kilogramme d'animal, et pour un homme de 60 kilogrammes, nous obtenons une quantité de 360 grammes de salicine. C'est une moyenne énorme. Il est vrai que chaque espèce animale a un coefficient propre, selon lequel elle réagit pour telle ou telle substance. Devant une telle dose (360 gr.), il nous semble impossible que la salicine, même en tenant compte des coefficients, soit toxique pour l'homme. Nous essayerons de le démontrer dans nos expériences sur les animaux supérieurs.

A 6 heures de l'après-midi, nous revoyons notre grenouille, et nous la trouvons dans le même état qu'à 5 h. 10. L'animal, remis dans l'aquarium, est retrouvé, le lendemain, à 3 heures du soir, en parfait état. Tout est redevenu normal.

Cette expérience nous donne déjà d'importants résultats :

1° Etant donné le peu de réaction que présente la grenouille après l'injection, et l'abolition presque complète de son réflexe palpébral, la salicine semble être un anesthésique puissant.

2° La salicine paraît agir aussi sur l'appareil circulatoire, plutôt comme tonique vasculaire, ayant observé de la vaso-constriction, puisque la grenouille a pâli et que les chromatoblastes se sont contractés.

3° La salicine n'est nullement toxique, qualité très précieuse dans l'emploi de ce produit, en thérapeutique.

Maintenant, pour mieux préciser nos résultats, nous allons tâcher d'étudier ce produit sur chaque appareil.

Nous suivrons de notre mieux, l'ordre suivant :

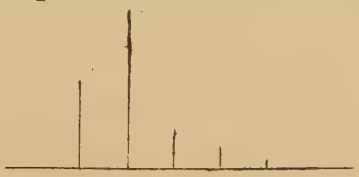
1. Action sur le système nerveux ;
2. Les muscles ;
3. La circulation : cœur, artères ;
4. La température ;
5. La respiration ;
6. Les voies digestives ;
7. Le foie, la rate ;
8. Les reins ;
9. Elimination.

Avant de commencer notre étude de l'action de la salicine sur le système nerveux, nous rappellerons le principe émis dans les travaux de Rouget et Henneguy, qui ont montré que, dans toutes les intoxications générales, le système nerveux est toujours le premier à réagir, ce qui explique pourquoi nous débutons par lui.

Action sur le système nerveux.— 1° *Sur le cerveau.* — Cette action paraît à peu près nulle, à différentes doses. Sur la grenouille, le lapin et l'homme, nous n'avons remarqué rien de bien anormal. Nous avons pris, nous-même, cinq à six grammes en une dose, et en avons fait absorber à plusieurs de nos camarades (que nous remercions d'avoir bien voulu se prêter à cette expérimentation), sans éprouver aucune sensation fâcheuse, à part une légère excitation, qui nous ferait croire à un petit effet stimulant de la salicine.

2. *Sur la moelle. — Action sur le réflexe cutané et sur le pouvoir excito-moteur.* — A faibles doses, on obtient la même action que sur le cerveau, c'est-à-dire, une légère excitation. A doses moyennes, on remarque une diminution du pouvoir excito-réflexe, surtout par diminution de la sensibilité. On a alors une action analgésique sensible. A fortes doses, la sensibilité disparaît, et les réflexes n'existent presque plus. Le pouvoir moteur est plutôt augmenté par l'excitation du gastro-cnémien droit, avec un courant électrique bien moins fort que celui qui nous a servi pour la peau. D'ailleurs, nos expériences physiologiques et nos diverses observations viennent à l'appui de ce que nous affirmons.

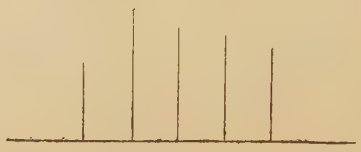
Deuxième expérience. — On place, sur une planchette, une grenouille dont on a préalablement sectionné la moelle, au niveau du bulbe. Nous attachons le tendon du gastro-cnémien droit à un myographe et nous excitons la peau de la cuisse gauche, par un courant électrique. Nous obtenons ainsi le tracé



Tracé I. — Contractions obtenues par excitations réflexes. La première contraction est enregistrée avant l'injection de salicine. La deuxième 5 minutes après l'injection. La troisième 10 minutes après l'injection. La quatrième 3 heures après l'injection.

d'une contraction réflexe du gastro-cnémien droit (Tracé I). Pour éviter toutes causes d'erreur, nous avons pris les précautions suivantes : 1° Nous

avons employé le courant induit le plus faible possible, avec une bobine à chariot de Ranvier, gradué au n° 5, pour les contractions réflexes. En effet, si nous nous servions d'un courant fort, l'excitation se



Tracé II. — Contractions obtenues par excitations directes. La première est enregistrée avant l'injection. La deuxième 40 minutes après l'injection. La troisième 1 heure après l'injection. La quatrième 2 heures après l'injection. La cinquième 3 heures après l'injection.

diffuserait, selon les lois de Pflüger, sur les réflexes, et la contraction du gastro-cnémien droit serait d'emblée au maximum. Dans ce cas-là, si la salicine doit augmenter l'amplitude de la contraction, nous ne pourrions l'apprécier ; 2° Si le courant employé doit diminuer cette amplitude, nous ne serions en droit d'attribuer cette diminution à la salicine, que si nous constations qu'elle n'était due à une fatigue du muscle lui-même. Pour vérifier que le phénomène de la fatigue ne rentre pas dans nos résultats comme facteur, nous prenons également le tracé d'une excitation directe du gastro-cnémien droit (Tracé II). Pour les contractions directes, la bobine sera graduée à 11,5.

Enregistrons avant toute injection, une contraction par excitation réflexe, et une contraction par excitation directe.

Injectons maintenant, sous la peau de notre grenouille, 2 centigrammes de salicine à 4 o/o ; cinq

minutes après, la contraction réflexe a augmenté d'amplitude. Dix minutes après l'injection, l'amplitude obtenue par une nouvelle contraction réflexe est plus petite que celle obtenue par la contraction réflexe provoquée avant l'injection. 40 minutes après l'injection, la contraction réflexe, consécutive à une irritation, devient presque nulle. A ce moment, nous prenons le tracé d'une contraction par excitation directe, et nous trouvons une amplitude presque double de celle de la première contraction enregistrée. Le muscle, au lieu d'être fatigué, paraît tonifié. 2 et 3 heures après l'injection, la contraction réflexe reste presque nulle, tandis que la contraction par excitation directe, est devenue moins ample, mais l'est encore beaucoup plus que la contraction normale.

Cette expérience nous prouve nettement, qu'étant donné un mouvement réflexe, la salicine le diminue considérablement, après une phase d'excitation, pendant laquelle elle l'avait augmenté. La salicine est donc tonique d'abord, anesthésique ensuite.

Nous venons de voir que la salicine interrompt le parcours de l'excitation. Cet arrêt où se fait-il donc ? Est-ce au niveau des terminaisons nerveuses sensitives de la peau excitée, ou au niveau de la moelle, elle-même ? Est-elle un anesthésique central ou périphérique ? C'est ce que permet de trancher l'expérience suivante.

Troisième expérience. — Une grenouille est disposée comme dans la deuxième expérience. Ici, au lieu

d'exciter la peau de la cuisse gauche, on excitera le bout central du nerf sciatique gauche, mis à nu et sectionné. Nous prenons également les mêmes précautions que pour cette deuxième expérience. Les tracés (III et IV) de cette expérience vont nous servir comme termes de comparaison.

Nous injectons 2 centigrammes de salicine. 5 minutes après, la contraction réflexe a augmenté d'amplitude. 10 minutes après l'injection, la contraction repasse à la normale. 45 minutes après l'injection la contraction réflexe est très diminuée d'amplitude..., etc. Une heure après l'injection, nous enregistrons les contractions par excitation directe, et nous constatons qu'elle a presque doublé. Le résultat est le même, comme on le voit, comme dans l'expérience 2.

Tracé III. — Contractions obtenues par excitations réflexes. La première contraction est enregistrée avant l'injection de salicine. La deuxième 5 minutes après l'injection. La troisième 10 minutes après l'injection. La quatrème et cinquième 45 minutes après l'injection.

Tracé IV. — Contractions obtenues par excitations directes. La première est enregistrée avant l'injection. Les autres, 1 heure après l'injection.

Or, cette fois-ci, notre arc réflexe est plus simple que précédemment, l'excitation électrique va directement par le simple intermédiaire d'un fil conduc-

teur, qui est le nerf, jusqu'à la moelle, d'où elle est transmise aux muscles de la patte opposée. La contraction réflexe étant abolie, il faut donc que la salicine ait une action anesthésique sur la moelle.

En résumé, ces deux dernières expériences nous permettent d'établir les points suivants :

1° La salicine est peut-être à la fois un anesthésique périphérique et central; elle est, dans tous les cas, anesthésique central ;

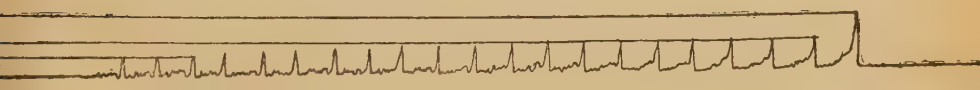
2° La salicine agit comme analgésique, après une phase d'excitation assez brève ;

3° Son effet dure très longtemps ;

4° Elle est tonique musculaire.

Cette dernière propriété nous conduit à l'étude de l'action de la salicine sur les muscles.

Action sur les mucles. — Les tracés des expériences 2 et 3 nous semblent démontrer suffisamment que la salicine soit un tonique musculaire. Le tracé suivant le montre également bien. Nous enregistrons sur ce tracé, au myographe, des contractions successives, obtenues par excitation directe, jusqu'à ce que le phénomène de la fatigue se fasse sentir. A ce moment, nous injectons 2 centigrammes de salicine, et un quart d'heure après, nous provoquons une contraction par excitation directe.



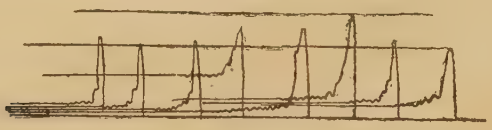
Tracé V. — Action de la salicine sur un muscle fatigué.

L'amplitude, de très faible qu'elle était avant l'in-

jection, dépasse légèrement celle de la contraction prise avant toute fatigue du muscle.

Voyons, maintenant, si, en faisant varier les doses, l'action de la salicine ne se modifie pas, comme l'éther ou le chloroforme qui, toniques musculaires à petites doses, provoquent le relâchement des muscles à hautes doses.

Quatrième expérience. — Action de la salicine, à doses variées, sur les muscles. — Une grenouille de trente-cinq grammes, dont nous avons détruit la moelle, est fixée sur la planchette ; nous relions, au myographe, l'un de ses gastro-cnémiens. Nous excitons ensuite le muscle directement, et nous enregistrons la première contraction.



Tracé VI. — Action de la salicine à doses variées sur les muscles. La première est enregistrée avant toute injection. La deuxième après injection de 1 centigramme. La troisième après injection de 2 centigrammes. La quatrième après injection de 4 centigrammes. La cinquième après injection de 6 centigrammes. La sixième après injection de 10 centigrammes. La septième après injection de 15 centigrammes. La huitième après injection de 20 centigrammes.

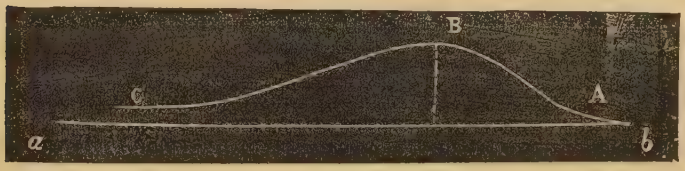
Introduisons, sous la peau, un centigramme de salicine. Vingt minutes après, nous provoquons une excitation directe du muscle, et nous obtenons une deuxième contraction, dont l'amplitude est augmentée. Nous injectons encore un centigramme de salicine, et nous attendons, comme tout à l'heure, vingt minutes, pour causer une nouvelle excitation. L'amplitude est encore augmentée..., etc.

Nous voyons que : 1° Pour si haut que l'on élève la dose de salicine (15 centigr. saturent le sang), on obtient un effet légèrement tonique.

2° Qu'à une dose de 0 gr. 02 centigrammes, on a le maximum de l'action tonique de salicine, sur la grenouille.

Cette dose de 0 gr. 02 centigrammes est d'ailleurs variable avec les grenouilles. Il est des individus, pour lesquels, nous avons eu le maximum d'amplitude à 0 gr. 01 centigramme et d'autres à 0 gr. 03 centigrammes.

En résumé, le graphique, ci-contre, exprime l'effet de la salicine sur les muscles.



a b. — Plan du sommet de la contraction musculaire par excitation directe, sans salicine.

En A, *nous avons le sommet de la contraction normale. En* B, *le sommet de la contraction maxima obtenue par la salicine. En* C, *le sommet d'une contraction obtenue par de très fortes doses, se trouve toujours au-dessus de la normale.*

Ainsi donc, la salicine est toujours tonique musculaire, même à hautes doses, quand, au contraire, elle déprime les cellules nerveuses. Pourquoi, nous demanderait-on, cette action diamétralement opposée et qui, à première vue, paraît paradoxale ? A notre

avis, il n'y a point là d'opposition véritable ; cette apparence contradictoire peut très bien s'expliquer. Les substances, qui provoquent la suspension d'activité d'un tissu, n'arrivent à cette phase, qu'après un temps plus ou moins long d'excitation, pendant lequel leur action, loin d'être dépressive, est au contraire tonique (Voir Expériences 2 et 3). En employant une dose très faible, on n'a que la phase d'excitation, sans obtenir la phase de dépression. Ces substances semblent agir, suivant ce même mode sur tous les tissus quels qu'ils soient, mais, avec une élection particulière sur certains d'entre eux, en sorte que, pour une dose qui provoque la phase d'inhibition des cellules nerveuses, nous aurons seulement la phase d'excitation des fibres striées, et nous ne pourrons pas arriver à cette suspension d'activité musculaire.

C'est, en particulier; ce que nous voyons pour la salicine. A des doses de 20 centigrammes pour une grenouille de 35 grammes, nous avons une action dépressive sur les cellules nerveuses (cette action existe déjà pour la dose de 2 centigrammes), et une période d'excitation des muscles. Si nous pouvions augmenter encore la dose, nous arriverions à la phase dépressive des muscles, suivant la même succession que nous avons eue pour les éléments nerveux. C'est bien ce que nous montre le tracé de l'expérience 4.

A 2 centigrammes, on a une contraction beaucoup plus ample que la contraction normale.

A 10 centigrammes et 15 centigrammes, c'est à

peine si la contraction dépasse celle de la normale.

Si nous pouvions monter jusqu'à 30 et 40 centigrammes, nous aurions une amplitude plus faible que la normale. Mais, avec la salicine, augmenter encore la dose est pratiquement impossible, car le coefficient de solubilité de la salicine dans le sang nous en empêche, raison pour laquelle nous n'aurons jamais une action dépressive de la salicine sur les muscles.

Ceci n'est d'ailleurs que l'explication possible d'un fait, dont nous avons vérifié la réalité par des expériences répétées. A la même dose où la salicine est puissamment analgésique, elle est tonique musculaire, et, c'est là, précisément, ce qui fait sa valeur thérapeutique, d'autant plus que cette tonicité se retrouve pour le muscle cardiaque.

Action sur le cœur. — Expérience 5. — Nous reproduisons, ci-dessous, deux tracés pris au cardiographe, sur le cœur d'une grenouille, l'un avant et l'autre après une injection de salicine.

Tracé VII. — Durée et amplitude des contractions du cœur d'une grenouille avant la salicine.

Tracé VIII. — Le même après injection de la salicine (2 centigr.)

Le deuxième tracé nous donne une augmentation de l'amplitude de la contraction, dont la durée est légèrement plus grande. Nous avons là, une démons-

tration manifeste de l'action tonique de la salicine sur le cœur.

Expérience 6. — Action de la salicine sur un cœur fatigué.

Tracé IX. — Durée et amplitude des contractions du cœur d'une grenouille, avant la salicine. Cette grenouille a la moelle sectionnée au niveau du bulbe.

Tracé X. — Le même après une hémorrhagie.

Tracé XI. — Durée et amplitude des contractions du cœur de la même grenouille, à la suite de son hémorrhagie et cinq minutes après injection de salicine.

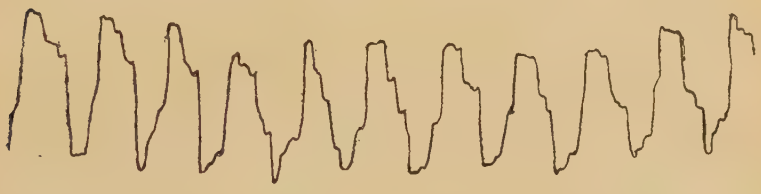
Tracé XII. — Le même, un quart d'heure après salicine.

Le premier tracé a été pris, avant toute injection, sur une grenouille dont la moelle a été sectionnée au niveau du bulbe. Nous provoquons une hémorrhagie, au niveau de la cuisse droite. Au bout de quelque temps, nous obtenons un deuxième tracé cardiographique qui nous montre une contraction très affaiblie ; la ligne d'ascension est très oblique, et, c'est à peine si la contraction peut être enregistrée. Nous injectons alors deux centigrammes de salicine. Au bout de cinq minutes, nous avons le troisième tracé. La contraction est alors plus forte que précédemment et la ligne d'ascension se rappro-

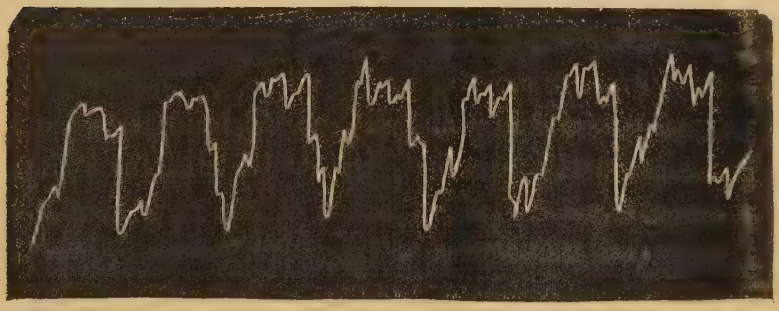
che de la verticale. Un quart d'heure après l'injection, nous avons le quatrième tracé, qui nous donne une contraction plus énergique que celle du deuxième tracé. Le cœur a donc été forcément remonté par l'effet de la salicine.

Les résultats que nous avons sur le cœur de la grenouille, nous les avons obtenus également sur le cœur du lapin.

Expérience 7.



Tracé XIII. — Amplitude et durée des battements du cœur d'un lapin, avant salicine.



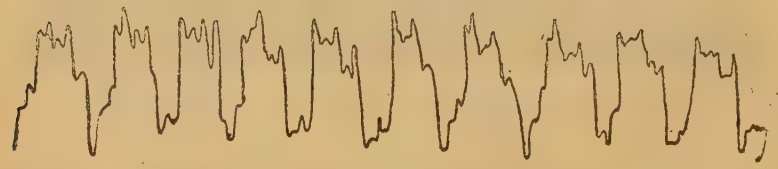
Tracé XIV. — Amplitude et durée des battements du cœur d'un lapin, après injection de la salicine.

Les tracés ont été obtenus avec un petit explorateur des battements du cœur Marey. Le lapin n'a reçu d'injection d'aucun substance avant l'expérience. Le premier tracé est pris avant l'injection, le deuxième, trente minutes après une injection de 20 cen-

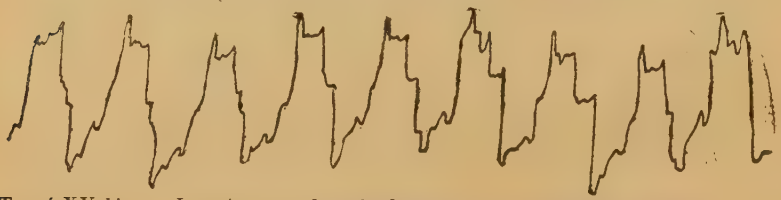
tigrammes de salicine. L'animal pesant 2 kilogrammes environ, nous injectons donc 10 centigrammes par kilogramme, ce qui fait pour un homme de 60 kilogrammes, en moyenne, 6 grammes de salicine.

Le deuxième tracé de cette expérience, par comparaison au premier, nous montre une augmentation de l'amplitude de la contraction et de sa durée. Les résultats sont donc les mêmes que sur la grenouille. Ainsi que pour les muscles striés, la salicine, même pour des doses fortes, n'a jamais d'effets dépressifs sur le cœur. Témoins les expériences suivantes, l'une sur le lapin et l'autre sur la grenouille.

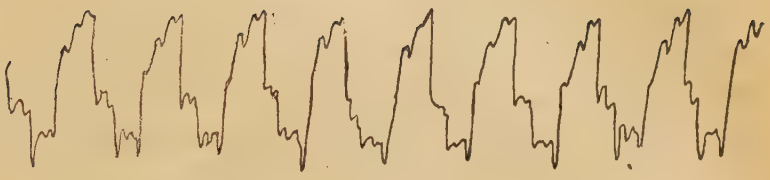
Expérience 8. — Nous répétons l'expérience précédente, mais au lieu d'injecter 20 centigrammes de salicine, nous en injectons 60 centigrammes. Nous nous servons du lapin qui a servi dans l'expérience 7. Nous injectons donc 30 centigrammes de salicine par kilogramme d'animal, ce qui fait, pour un homme moyen, 18 grammes de salicine.



Tracé XV. — Amplitude et durée des contractions cardiaques d'un lapin à la suite d'une injection d'une très forte dose de salicine.



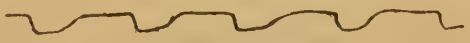
Tracé XV *bis*. — Le même que le précédent, après un temps plus long.



Tracé XV *ter*. — Le même que le précédent.

Le tracé nous donne encore, ici, une tonicité cardiaque par la salicine. Remarquons que l'augmentation de l'amplitude de la contraction est sensiblement la même, que celle que nous avions obtenue par une dose trois fois moindre.

Expérience 9. — Sur une grenouille de 25 grammes, nous prenons un premier tracé normal au cardiographe. Puis, nous introduisons, sous la peau du ventre, 20 centigrammes de salicine, par petites doses successives, ce qui dépasse, comme nous l'avons déjà fait remarquer, la plus forte dose soluble dans le sang. Vingt minutes après, nous avons le deuxième tracé, qui indique que le cœur a été tonifié comme par une faible dose. Dans le cas actuel, cependant, l'augmentation d'amplitude paraît un peu moindre que celle obtenue par la dose de 2 centigrammes.



Tracé XVI, — Amplitude et durée des contractions cardiaques d'une grenouille, sans salicine.

Tracé XVII. — Le même après injection de très fortes doses de salicine.

Pour compléter cette étude de l'action tonique de la salicine sur le cœur, nous avons cru intéressant de voir l'influence de cette action sur la pression intra-vasculaire. La légère augmentation d'amplitude de la contraction cardiaque doit déjà nous faire prévoir une élévation de pression. D'autre part, les phénomènes de vaso-constriction, que nous avons notés dans l'expérience I, doivent contribuer à élever la pression. C'est ce que nous allons vérifier.

Expérience 10. — Sur la pression. — Après avoir isolé et lié la carotide gauche d'un lapin, nous introduisons une canule au-dessous de cette ligature et nous la réunissons à la branche gauche d'un manomètre à mercure ; pour éviter la coagulation du sang, nous avons rempli la canule et le tube de raccord avec une solution alcaline d'oxalate de potasse. Le mercure avant l'injection de salicine, monte de 5 cm. dans la branche droite du manomètre, ce qui exprime une pression de 10 cm. environ. Nous injectons alors, dans la veine saphène interne de ce lapin, 20 ctgr. de salicine, en solution. Vingt minutes après, le niveau de la colonne de Hg s'est élevé de 7 millim. dans la branche droite, ce qui fait une élévation de 14 mill. de pression.

Sur l'homme. — Nous avons fait prendre, au sphygmographe de Marey, le tracé de notre pouls radial et normal. Puis, nous avons absorbé 4 gr. de salicine. Une heure après, on reprend notre tracé du pouls radial. Nous remarquons une différence assez sensible entre les deux tracés. Avant l'absorption la hau-

teur de chaque pulsation était en moyenne de 2 millim. et 1/2. Après la salicine, cette hauteur devient de 3 millim. et 1/2, la ligne d'ascension se rapproche beaucoup plus de la verticale et la durée de la pulsation a légèrement augmenté.

Tracé XVIII. — Pouls normal chez l'homme.

Tracé XIX. — Pouls après absorption de la salicine chez l'homme.

Tracé XX. — Pouls du lapin avant et après injection de salicine.

Le sphygmomètre, avant la salicine, marquait chez nous 19 cm. de Hg, et, après, nous avons trouvé 20 cmc.

Comme nombre des pulsations, avant cette absorption, nous en avions 68 et, après, 65 par minute.

Comme conclusion aux expériences de la pression artérielle, nous disons qu'elle est élevée par l'effet de la salicine. Elle est alors un tonique vasculaire.

De ces différentes expériences, nous pouvons conclure que la salicine est un léger tonique de l'appareil circulatoire. Cette propriété est conservée, malgré la variation des doses. Il existe une légère différence d'intensité, selon l'animal ou la quantité administrée.

Nous retrouvons de nouveau la même apparente contradiction, entre l'action tonique de la salicine sur

le cœur et son action dépressive sur le système nerveux, que celle déjà observée pour l'action tonique sur les muscles. La question est ici plus complexe ; pour les muscles, nous avions une excitation artificielle toujours semblable à elle-même, tandis que l'excitation du muscle cardiaque se fait par des éléments nerveux dont la salicine doit modifier l'action, en sorte que l'explication que nous invoquions à propos de l'action tonique sur les muscles ne paraît pas suffisante. Cependant, que l'on se rappelle cette propriété du muscle cardiaque, à savoir qu'une excitation, si faible soit-elle, du moment qu'elle est suffisante à provoquer une contraction cardiaque, donne, dans les conditions d'excitation où nous sommes placé, une contraction toujours identique à elle-même. Dès lors, qu'importe l'action de la salicine sur l'élément nerveux, du moment qu'il reste suffisant pour provoquer la contraction cardiaque, et, ne sommes-nous pas ainsi dans les mêmes conditions que pour les muscles ordinaires, où nous avions une contraction artificielle, sans cesse semblable à elle-même, puisque la propriété du muscle cardiaque est telle que les variations de l'excitation n'influencent pas sur sa contraction. De même que nous invoquions une action plus rapide de la salicine sur les centres nerveux que sur les muscles, ne pouvons-nous pas admettre qu'elle agit moins rapidement sur les ganglions moteurs du cœur, que sur les cellules de la moelle, et qu'à la dose où elle produit la phase de dépression pour certains centres nerveux, elle ne

donne pour d'autres que la phase d'excitation, ou, dans tous les cas, une dépression très peu marquée.

Pour les phénomènes de vaso-constriction, ils s'expliquent, d'après nous, d'abord par l'action tonique de la salicine sur les fibres musculaires des vaisseaux, et aussi, sans doute, comme pour le cœur, par une sensibilité moins grande des centres nerveux vaso-moteurs, à l'action du toxique.

Il est donc un fait bien vérifié par l'expérience, c'est que, la salicine, aux doses, où elle est un puissant analgésique, loin de déprimer le cœur, le tonifie un peu, et c'est là, un grand avantage, dont on peut, à nos yeux, tirer un sérieux profit, en thérapeutique.

Action sur la température. — Avant de quitter l'étude de l'action, de la salicine sur l'appareil circulatoire, disons qu'elle abaisse un peu la température.

Expérience 11. — Remarquons tout d'abord que, si l'on attache un animal sur la table d'expérience, sa température baisse d'elle-même, au bout d'un certain temps. Pour éviter cette cause d'erreur, nous remettons notre lapin dans sa cage, après chaque injection de salicine, pour lui prendre ensuite sa température anale.

A 6 h. 20 minutes, sa température est de 38°6. A 6 h. 30, nous lui injectons 40 centigrammes de salicine. A 6 h. 45, on a température 38° ; à 6 h. 15, la température est revenue à 38° 4.

Cette expérience nous montre que l'action antithermique de la salicine, chez un individu, à l'état

physiologique, est faible. Il faut pour obtenir un résultat minime chez notre lapin de 2 kilogrammes, 40 centigrammes de salicine (par conséquent 12 gr. de salicine pour un homme de 60 kilogr.) pour obtenir un petit abaissement dans sa température, à peine un demi-degré centigrade. Mais, à l'état pathologique, et dans les états aigus, elle paraît un peu plus marquée, à cause de la vaso-constriction qui se montre.

Nous publions plus loin quelques courbes de température, dont deux prises dans deux cas de rhumatisme aigu. Nous avons une chute de près d'un degré, à la suite d'une absorption de salicine. Nous avons d'autres courbes, prises chez d'autres malades, suivant un traitement à la salicine, pour des phénomènes douloureux exempts de fièvre, et nous constatons que les températures moyennes restent presque constamment au-dessous de 37°.

Il est bon de rappeler, ici, que la plupart des antipyrétiques en usage, quand ils agissent, donnent une diminution du tonus cardiaque. On a donc deux façons d'obtenir l'antithermie : 1° par diminution de la circulation centrale et du tonus cardiaque, avec abaissement de pression ; 2° par vaso-constriction périphérique et élévation de pression, avec sinon augmentation du tonus cardiaque, mais au moins sa conservation entière. C'est ce dernier mode d'obtention de l'antithermie que nous avons pour la salicine.

Quelques auteurs se sont attachés à savoir comment la salicine arrive à faire tomber la température.

D'après Marmé, la salicine ne doit son action fébrifuge qu'à sa transformation, en partie, en acide salicylique, et, comme ce dernier ne se forme pas beaucoup dans l'organisme, la salicine ne doit pas être employée comme un très bon antithermique.

Sénator et Buchwald trouve que la salicine, à des doses thérapeutiques (5 à 10 gr.), fait baisser la température fébrile (typhus, phtisie, fièvre typhoïde, etc.), pourtant pas aussi énergiquement, ni aussi rapidement que l'acide salicylique ; en revanche, ses effets persistent plus longtemps, et ne s'accompagnent pas de phénomènes fâcheux (sueurs, collapsus) qui peuvent suivre l'administration de l'acide salicylique.

Action sur la respiration. — Cette action, sans être complétement nulle, paraît peu sensible. Nous avons toujours observé que le nombre des inspirations est subordonné aux modifications de l'activité circulatoire, et reste toujours dans le rapport normal du nombre des inspirations R avec celui des pulsations N. On a donc d'une façon constante, sous l'influence de la salicine, comme à l'état normal, la proportion

$$\frac{R}{N} = \frac{1}{4}$$

Action sur les voies digestives. — Dans H. Nothnagel et M. J. Rossbach, nous trouvons que la salicine, introduite dans l'estomac, ralentit la digestion des substances albumineuses, et, par un usage prolongé,

elle peut occasionner de la constipation. Marmé affirme que la salicine par sa transformation, chez les animaux à sang chaud ou froid, surtout en acide salicyleux, ou un de ses composés sodiques, exerce, à des doses élevées, une action locale irritante.

Dans nos diverses observations, et, à doses thérapeutiques, aucun de nos malades n'a éprouvé le besoin de se plaindre d'un dérangement quelconque de ses voies digestives, avantage énorme que la salicine a sur l'acide salicylique. Nous n'avons remarqué aucune modification des selles.

Action sur le foie et la rate. — Cette action n'est pas très sensible. On remarque pourtant un peu de diminution dans le volume de ces deux organes, due probablement à la vaso-constriction des vaisseaux produite par la salicine.

Ce résultat est presque identique à celui obtenu par Rochefontaine dans ses expériences sur la rate avec la quinine.

Action sur les reins. — La salicine paraît augmenter d'une très faible quantité les urines émises en 24 heures, surtout dans les cas pathologiques. Cette légère diurèse ne paraît se produire que lorsque la pression sanguine, étant inférieure à la limite normale de 18 centimètres de Hg, tend à remonter pour atteindre à peu près la pression normale. Tandis que, lorsque cette limite est beaucoup surpassée, comme par exemple ce qui arrive avec l'atropine, il survient un phénomène inverse, c'est-à-dire oligurie ou même anurie, avec arrêt de la sudation. De

même, avec la morphine, analgésique courant, on produit le même phénomène que par l'atropine. On a une forte vaso-constriction à dose moyenne, et forte vaso-dilatation à haute dose, et, par conséquent, dans les deux cas, on remarque une diminution de la sécrétion rénale.

Elimination. — D'après nos recherches personnelles, nous avons constaté que cette élimination est relativement lente. Elle dure environ 32 à 36 heures, après son absorption, et commence près d'une heure et demie après son administration. Ceci nous explique un peu pourquoi l'effet de la salicine est lent et persistant. Weith nous dit que la salicine est éliminée, par les urines, sous forme d'acide salicylique et en nature ; tandis que Laveran et Millon prétendent que cette élimination se fait partie acide salicylique et partie hydrure de salicyle.

Voici la réaction que nous avons obtenue, en traitant, par le perchlorure de fer, les urines émises quatre heures après avoir ingéré, nous-même, cinq grammes de salicine, en une dose : Coloration violette intense et très caractéristique, coloration que l'on retrouve dans la réaction des salicylates et de l'acide salicylique, après leur absorption dans l'organisme. En n'ajoutant qu'une très faible quantité de perchlorure, on a une coloration trouble, d'un gris-sale. Si le réactif est en excès, on trouve un précipité violacé, disparaissant au bout de quelques minutes, pour faire place à la couleur obtenue par la réaction des salicylates. Ce précipité violacé peut se reformer toutes les fois que l'on ajoutera un peu de perchlorure.

Ce précipité se dissout en présence d'un peu d'acide chlorhydrique. Gubler pense que ce précipité violacé est probablement dû à la formation d'un chlorure double de fer et de salicine. D'après lui, on ne saurait admettre que c'est du salicylate de fer, car au bout de trois jours, alors que tout l'acide salicylique est éliminé, ou peut voir se former le même précipité, dû évidemment à de la salicine.

Une solution de sulfate de cuivre donne une coloration vert-émeraude avec les urines, provenant d'un organisme ayant absorbé de la salicine.

Nous savons que l'acide salicylique se transforme dans l'organisme et s'élimine sous forme d'acide salicylurique. Par conséquent, il est impossible à la salicine de s'éliminer à l'état d'acide salicylique. Elle ne peut non plus s'éliminer, sous forme de salicine, parce que l'urine très concentrée ne donne pas la couleur rouge-sang, que l'on a en mettant en présence de l'acide sulfurique et de la salicine. En outre notre urine présentant les réactions de l'acide salicylurique, la salicine s'élimine sous cette dernière forme probablement.

MATIÈRE MÉDICALE DE LA SALICINE

C'est ordinairement le *salix fragilis alba* (saule commun ou osier blanc) que l'industrie emploie pour la fabrication de la salicine, bien que d'autres espèces, et notamment le *salix purpurea*, en contiennent de grandes quantités.

Dans le genre « *salix* », on trouve plusieurs dénominations. Ainsi le mot « Saules » est réservé aux arbres ; « Osiers » aux hybrides, comme le *salix viminalis*, qui poussent avec de grandes tiges, sans branches latérales. Enfin, le terme « Marceau » est réservé aux arbrisseaux, à feuilles plus ou moins larges et soyeuses.

Les espèces cultivées de saules proprement dits sont les suivantes : *salix alba* (Saule blanc); *Salix fragilis* (Saule cassant), ainsi appelé parce qu'au printemps une légère pression, exercée sur les branches, suffit pour les arracher de la branche mère. Puis, on a le *Salix triandra* et le *Salix rubra*, considéré comme une hybride entre le *Salix purpurea* et le *Salix viminalis*. Les espèces d'osiers cultivées sont le *Salix*

viminalis, le *Salix vitellina*, *Salix purpurea*, *Salix pentandra fragilis*, etc.

Dans le genre « *Populus* », c'est surtout le *Populus alba* (peuplier blanc), reconnaissable à ses feuilles blanches en dessous, qui sert le plus à l'extraction de la salicine. On utilise également le *Populus tremula* (tremble), remarquable par le tremblement de ses feuilles au moindre vent.

On sait que le saule et le peuplier sont de très grands arbres, mesurant à peu près de 15 à 20 mètres de hauteur. Ils croissent très bien dans nos bois et nos campagnes. Ils sont très abondants, dans les régions tempérées ou froides de l'hémisphère nord. Ils préfèrent les terrains humides et marécageux, les bords des fleuves, des rivières et des ruisseaux. Les peupliers se trouvent fréquemment en France, le long des routes, près des villages.

C'est surtout l'écorce de ces arbres qui sert à la préparation de la salicine. Pour en obtenir la plus grande quantité possible, il faut que l'écorce soit prise sur des branches, de deux, trois ou quatre ans, enlevées avant la floraison. L'épaisseur de cette écorce est assez variable, généralement mince. Elle est d'un goût très amer, un peu astringent et sans odeur. Sa couleur est d'un brun-fauve.

David Brown a fait des essais sur une branche de *salix purpurea*, arrachée par le vent. L'écorce de cette branche a été trouvée composée de trois parties différant entre elles, par l'épaisseur, la couleur et le goût : 1° La bande interne est très mince, colorée

en jaune et d'une très grande amertume ; 2° la bande médiane est plus épaisse que la précédente, presque blanche, et légèrement amère ; 3° enfin, la couche externe est la plus épaisse de toutes, grise et d'une amertume particulière.

Voici les doses de salicine que l'on a retirées de chaque couche : La première en contenait 11, 3 o/o, la deuxième 8 o/o, et la dernière 2, 5 o/o. On a conclu de là que la salicine a une localisation centrale, nettement établie. De plus, on a remarqué qu'au printemps, la quantité moyenne de salicine est de 7 à 8 grammes o/o, et, à l'automne, elle est de 6 à 7 o/o. Cette substance paraît donc plus abondante dans un arbre, lors de sa pleine croissance qu'au moment du repos hivernal.

En même temps que la salicine, l'écorce des peupliers et saules contient de la résine, de l'acide lactique, de l'acide gallique, du tannin. Le peuplier a en outre de la populine, un autre principe actif.

Il y a deux ans (*Pharm. Journ. London*, 1902-XV, 4e série, 107, no 1677), Jowett et Potter communiquèrent une note, à la « *Chemical Society* », pour montrer que le glucoside, retiré d'une espèce de Salix, n'était pas de la salicine. On appela cet autre produit : Salinigrine. Ces deux chimistes remarquèrent que la présence de la salicine pouvait être influencée par quatre facteurs : 1° Différences d'espèces ; 2° endroit ; 3° époque de la récolte ; 4° de l'arbre.

Les principales propriétés qui différencient la salicine de la salinigrine sont les suivantes :

La salicine fond à 201° et donne une couleur rouge-sang par l'acide sulfurique concentré (SO^4H^2).

La salinigrine fond à 193° et ne donne pas de coloration par SO^4H^2.

Sur 33 échantillons examinés, la salinigrine n'a été rencontrée que dans un, le *Salix discolor*.

MODES D'EMPLOI DE LA SALICINE

Nous ordonnons, la salicine, par la voie gastrique, dans presque toutes les affections aiguës, ayant de la température, et dans toutes les névralgies dépendant de n'importe quelle cause. On procure également un rapide soulagement, en prescrivant ce produit, dans les cas de rhumatisme. La grippe s'amende très bien sous son influence.

Hallopeau indique ce médicament dans les fièvres quartes (formulaire de Vaucaire).

Peut-être, à cause de la vaso-constriction que la salicine occasionne, en obtiendrait-on un bon résultat dans les hémorrhagies, comme on en a par l'emploi de l'antipyrine.

N'est-ce pas la salicine, contenue dans les bourgeons de peupliers qui servent à la fabrication de l'onguent populéum, qui procure cette diminution dans les douleurs des hémorrhoïdes ?

Nous serions d'avis d'essayer la salicine, en solution concentrée, que l'on pourrait employer en application directe sur les muqueuses.

Quelquefois même, comme analgésique, nous ajou-

tons un peu d'antipyrine, dans nos préparations de salicine. Dans ce cas, nous préparons le terrain par l'antipyrine, pour que la salicine ait un effet plus rapide. N'agit-on pas de même, pour procurer le sommeil, sans ordonner une très forte dose de chloral, quand on prescrit un mélange de bromure et chloral.

La salicine peut être ajoutée à d'autres substances, selon les cas, comme on le fait pour les autres produits de même genre.

On peut prescrire la salicine sous plusieurs formes :

1° Cachets . { Salicine 1 gr.
Pour un cachet. Faire... semblables.

2° Cachets . { Salicine 0 gr. 50
Antipyrine 0 gr. 25
m. s. a. pour 1 cachet, n° 10.

Six cachets environ pour une simple névralgie. Cette formule est employée dans les cas de grippe avec température.

3° Pilules . { Salicine 5 gr.
Extrait d'absinthe q s.
f. s. a. pour 25 pilules semblables.

Chaque pilule représente 0,20 centigrammes de salicine. Comme tonique.

4° Sirop . . { Salicine 5 gr.
Faire dissoudre dans eau bouillante 50 gr.
Sucre pulvérisé 100 gr.
Faire d'abord le sirop, et après refroidissement, ajouter :
Teinture d'écorces d'oranges amères 10 gr.

Cette quantité nous représente environ 120 cmc. de sirop, ou huit cuillerées à bouche. On a ainsi 0 gr.625 milligr. de salicine par cuillerée à bouche de sirop.

5° Solution.	Salicine	5 gr.
	Faire dissoudre dans l'eau bouillante	90 gr.
	Glycérine pure à 30°	50 gr.

Les doses sont à peu près les mêmes que dans le sirop précédent.

La plupart des formulaires français de nos jours conseillent la salicine de 1 à 4 grammes. Souvent, cette dose de 4 grammes est insuffisante, et nous avons été obligé de prescrire 10 et 12 grammes par jour, et même davantage, pour produire un effet désirable. Nous répétons encore que cette quantité, qui peut paraître exagérée, n'est pas toxique et ne cause aucun inconvénient dans l'organisme, même si cette dose de 10 et 12 grammes est répétée plusieurs jours. On lira plus loin nos observations à ce sujet.

Nous donnons habituellement un cachet de 1 gramme de salicine, toutes les heures, jusqu'à ce que l'on ait obtenu un soulagement. Nous avons rarement dépassé 10 grammes par jour.

Dans les cas de violentes névralgies, ou de rhumatismes avec douleurs suraiguës, il est préférable d'administrer deux cachets de 1 gramme à la fois.

OBSERVATIONS

Rhumatisme.

OBSERVATION I (Personnelle).

F... G... O..., soldat de deuxième classe, âgé de 23 ans. Profession : manouvrier. A ressenti des douleurs vagues, dans le membre inférieur droit, le 2 février 1904. Entré à l'infirmerie du corps, le même jour, pour rhumatisme articulaire aigu. A eu déjà deux atteintes, l'une en 1900 et l'autre en mars 1903. Ce homme présentait à l'infirmerie les symptômes suivants :

Enflure et rougeur du genou et pied droits, deux ou trois jours après l'apparition des douleurs. Quatre ou cinq jours après l'apparition de la tuméfaction du membre inférieur droit, douleurs au genou et au pied gauches ; puis, tuméfaction et rougeur de ces dernières régions. Le genou gauche est le plus atteint.

Impossibilité de la marche, suppression du sommeil par des douleurs violentes. Lumbago (douleurs aux reins) ensuite. Le 17 février, la main gauche est prise à son tour.

Le malade nous est envoyé à l'hôpital, le 18 février 1904, pour rhumatisme articulaire aigu, après avoir suivi, à l'infirmerie de son régiment, un traitement externe à la teinture d'iode,

enveloppement ouaté. Par la voie stomacale, il a pris du salicylate de soude, sans éprouver beaucoup de soulagement.

A notre tour, nous maintenons le diagnostic posé par le médecin-major du corps. Nous constatons, en outre, le premier bruit du cœur légèrement sourd à la pointe. Facies pâle. Température 38°4, à 10 heures du matin (18 février 1904).

On le soumet immédiatement au traitement par la salicine, 8 grammes, pris en cachets de 1 gramme d'heure en heure. Température à deux heures de l'après-midi 38°2. Nuit du 18 au 19 meilleure, que les précédentes.

19 février. — 8 grammes de salicine. Chute de la température, redevenue normale. Les douleurs sont moins aiguës.

Le 20 février. — 8 grammes de salicine. Dégonflement des articulations malades. Température normale.

21 février. — 6 grammes de salicine. Les articulations sont plus libres. Plus de douleurs. Nuit excellente. Polyurie (un peu plus de deux litres dans les 24 heures).

22 février. — 5 grammes de salicine. Assez bonne journée. Le poignet droit se tuméfie à son tour. Cette tuméfaction n'est pas aussi accentuée que les autres. La douleur, au lieu d'être aiguë, est sourde.

23 février. — Reprise des 8 grammes parce que nous constatons une légère élévation de la température, le matin 37°2 et le soir 37°.

24 février. — 8 grammes. Le mieux général persiste. La main droite a désenflé, d'une manière très sensible. Nuit bonne. Température le matin 37°3, et le soir 37°1.

25 février. — 8 grammes, bon état général.

26 février. — 8 grammes, disparition de toute lésion appa-

rente. Etat du cœur bon. Le malade commence à se lever. Les mouvements sont encore assez difficiles.

27 février. — 6 grammes. Le mieux se maintient. Le malade marche plus librement. Exécution des mouvements d'extension de flexion, et de rotation, facile.

28 février. — 5 grammes. Rien de nouveau.

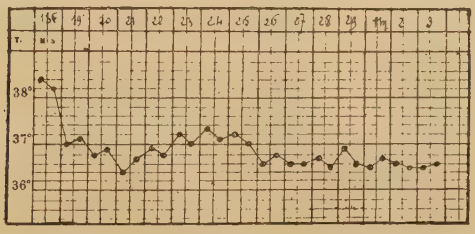
29 février. — 2 grammes. Le malade est considéré comme guéri. Bruits du cœur normaux.

1er mars. — Suppression complète de la salicine.

8 mars. — Notre soldat va partir en congé de convalescence.

Pendant tout le temps qu'a duré le traitement de la salicine, nous remarquons que la température est restée au-dessous de 37°, sauf, trois jours pendant lesquels elle a varié entre 37°3 et 37°. Nous faisons observer que pendant ces trois jours, il y a eu une nouvelle poussée, qui peut être due à ce que nous avons diminué trop tôt notre dose de salicine.

Courbe de température, no 1.



OBSERVATION II (Personnelle).

G... E..., soldat de deuxième classe, âgé de 22 ans. Profession, gazier.

Le 22 décembre 1903, le malade a éprouvé des douleurs et de l'enflure du genou gauche, symptômes pour lesquels on le reçoit à l'infirmerie.

Le 26, douleurs et tuméfaction des épaules et des poignets. Traitement au salicylate de soude sans résultats jusqu'au 6 janvier 1904, jour de son admission dans un autre hôpital que le nôtre. Là, on continua le traitement au salicylate de soude jusqu'au 18 février. A cette date, notre malade est parti en permission, à Paris, bien qu'il eût encore des douleurs à ses articulations.

Le 20 février, il nous est envoyé, dans le courant de l'après-midi, par le médecin de la place, pour rhumatismes articulaires aigus du poignet droit et du genou gauche. Nous constatons, en effet, de la tuméfaction de ce poignet et du genou, avec des douleurs violentes. Le facies est d'un pâle caractéristique. Le cœur est bon. Temp. 38°8. Ce jour-là (20 février), nous n'avons donné que 4 grammes de salicine. Nuit du 20 au 21 mauvaise.

Le 21 février, 8 grammes de salicine. Chute de la température le matin à 37° et l'après-midi 37°5, Le soulagement ne se produit pas encore.

Le 22 février, 8 grammes. Diminution des douleurs d'une façon très sensible. Température le matin 37° et l'après-midi 37°2.

Le 23 février, 8 grammes. Dégonflement des articulations assez considérable. Température le matin 37°5 et l'après-midi 37°4.

Le 24 février, 8 grammes. La main est moins sensible. Les mouvements sont plus faciles. Le genou est encore un peu douloureux. Température le matin 37°, l'après-midi 36°5. Depuis ce jour, la température est restée au-dessous de 37°.

Le 25 février, 8 grammes. Bien-être général. Le genou n'est plus douloureux.

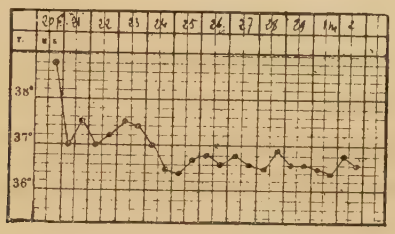
Le 26 février, 8 grammes. Le malade se lève.

Le 27 février, 4 grammes. Pas de modification.

Le 28 février, 2 grammes. Guérison complète. Cœur normal.

Le 8 mars. Le malade va partir en congé de convalescence.

Courbe de température, n° 2.



Ce qui nous a retardé un peu, dans cette observation, c'est l'administration de 4 grammes du premier jour. Nous aurions dû, au lieu d'un cachet de 1 gramme toutes les heures, donner deux cachets par fois.

OBSERVATION III (Personnelle).

L..... J..... caporal-sapeur âgé de 24 ans. Profession de menuisier.

Le 24 février 1903, le malade a ressenti des douleurs aux genoux, mal de gorge. Entré à l'infirmerie le même jour. Nuit mauvaise.

Envoyé à l'hôpital, le 26 février, pour rhumatismes articulaires aigus.

Nous maintenons le même diagnostic, en constatant de la tuméfaction, avec douleur, des deux genoux. Le coude gauche est un peu douloureux. Pas d'angine. Température 37°4. Rien au cœur.

Nous instituons immédiatement le traitement à la salicine et nous en ordonnons 8 grammes. Un cachet de 1 gramme toutes les heures.

Nuit du 26 au 27. — Le malade est plus calme. Il souffre moins et dort mieux.

27. — 8 grammes de salicine. Les articulations commencent à désenfler. Les douleurs sont bien moindres. La température est tombée à 36°8 et, depuis ce jour, elle va rester toujours au-dessous de 37°.

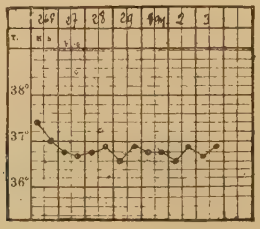
28. — 8 grammes de salicine. Les mouvements sont plus faciles. Presque plus de douleurs.

29. — 6 grammes de salicine. On ne remarque plus rien. Le malade se lève. Les bruits du cœur sont normaux.

1er mars. — 3 grammes de salicine. Le malade est considéré comme guéri.

8. — Aucune apparition nouvelle encore.

Courbe de température n° 3.



OBSERVATION IV (Personnelle).

T... F..., soldat 2e de classe, âgé de 22 ans. Profession : mouleur en fonte.

En 1901, première atteinte de rhumatisme. En 1902, notre malade est ajourné pour rhumatismes articulaires. En 1903, au régiment, et le 20 novembre, cet homme ressent des douleurs au genou droit avec tuméfaction de cette région.

Depuis ce jour, jusqu'au 22 février 1904, époque à laquelle il nous a été envoyé à l'hôpital, il a souffert de son genou, malgré tout ce qu'on lui a fait à l'infirmerie.

Le 23 février, au matin, nous constatons une tuméfaction énorme du genou droit. Grande sensibilité de cette région, qui fait pousser des cris au malade, dès qu'on le touche. Pâleur de la face. T. : 37°2. Cœur néant.

Traitement immédiat à la salicine. 8 grammes par jour, un toutes les heures. L'après-midi, la température tombe à 36°4. Nuit du 23 au 24, pas trop bonne. Les douleurs persistent.

Le 24. — 10 grammes de salicine. La Température s'est maintenue au-dessous de 37°. Le malade souffre moins. La tuméfaction est moins rouge.

Le 25. — 8 grammes de salicine. Les douleurs deviennent plus sourdes. La nuit, le sommeil a été moins agité. Le genou est moins gros.

Le 26. — 8 grammes. L'état général s'améliore. Notre homme est plus content.

Le 27. — 8 grammes. Les douleurs ont presque disparu

totalement. On ne reconnaît plus la tuméfaction que par comparaison avec l'autre genou. La nuit est bonne.

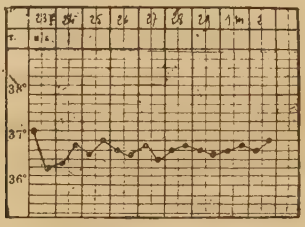
Le 28. — 8 grammes. Le malade commence un peu à marcher.

Le 29. — 8 grammes. Nous ne voyons plus rien de particulier.

Le 1er mars. — 8 grammes. Le malade est considéré comme guéri.

Le 8. — Nous revoyons notre homme, avant de quitter l'hôpital. Il n'a plus rien ressenti.

Courbe no 4.



Chez aucun de nos rhumatisants, malgré les 8 gr. de salicine que nous avons prescrits généralement, nous n'avons jamais eu à signaler de modification dans les fonctions de l'appareil digestif. La quantité d'urine émise, dans les 24 heures, a varié entre 1500 grammes et 2000 grammes. Nos malades n'ont éprouvé ni trouble de la vue, ni de bourdonnements dans les oreilles.

OBSERVATION V

(Due à l'obligeance du Dr Arthaud).

Grippe.

M. le Dr Arthaud, lui-même, a été atteint, le 8 décembre 1903, de grippe, à forme intestinale, avec céphalalgie, rachialgie légère, abattement, douleurs vagues dans l'abdomen, langue saburrale et constipation. Température 38°2.

Le lendemain, 9 décembre, cet état général s'accompagne de douleurs rhumatoïdes généralisées ; on constate, au réveil, en plus de tous ces symptômes, deux points de pleurodynie intense, situés, l'un, en avant, au niveau du grand pectoral, et l'autre, en arrière, au niveau de la fosse sous-épineuse. M. le Dr Arthaud absorbe alors, à neuf heures du matin, deux cachets de 1 gramme de salicine, en une dose. Vers 10 heures, nouvelle dose de 2 grammes de salicine. Peu après le quatrième cachet, il sent une diminution dans les douleurs. La céphalalgie devient presque nulle. Un cinquième cachet, pris à 11 heures, fait disparaître tout ce qui est symptôme douleurs. La température est tombée à 37°3.

Le 10, les phénomènes douloureux n'ont plus reparu ; la température reste normale. Bien que l'état général soit meilleur que celui de la veille, on continue, pendant une semaine, à prendre 2 grammes de salicine, par jour.

Cette grippe, malgré les désordres intestinaux et quelques toux quinteuses, a évolué sans fièvre et sans interruption des occupations journalières.

OBSERVATION VI

(Due à l'obligeance du Dr Arthaud).

R..., 50 ans, photographe, est atteint le 25 janvier 1904, de grippe, à forme abdominale et thoracique. Comme symptômes, on a de la céphalalgie, de l'enchifrènement, des douleurs vagues généralisées et de la constipation. Température, 37°8.

Le 28. — On obtient une amélioration très sensible, produite par 2 grammes de salicine, administrés tous les jours.

Le 29. — Survient une douleur intense au niveau de l'estomac, ayant un caractère bien net de douleur en broche, avec irradiations dans toute l'étendue de l'abdomen et à prédominance marquée du côté de la grande courbure. A la pression, on procure une douleur vive au milieu d'une zone de submatité, située à ce niveau.

Le ventre est un peu ballonné, mais sans empâtement.

Le foie est normal. Les urines n'ont rien de caractéristique. On attribue comme cause à tous ces phénomènes abdominaux une légère exulcération de l'estomac. Ce jour-là, le malade prend, d'une façon irrégulière, 4 grammes de salicine, en cachets de 1 gramme. Dans la journée, crises paroxystiques fréquentes. La nuit est bien mauvaise.

Le 30. — On ordonne un cachet de 1 gramme de salicine,

d'heure en heure, jusqu'à cessation de la douleur. Au cinquième cachet les douleurs sont moindres, et, au huitième, elles ont disparu d'une façon complète. La température est nulle.

Le malade est resté au traitement de la salicine, à la dose de 5 grammes par jour, pendant huit jours, c'est-à-dire jusqu'au 7 février. Les accidents de grippe s'amendèrent à peu près complétement. Les douleurs et la température n'ont plus reparu. Le ventre est redevenu souple, d'une façon progressive, et cette douleur, à la pression, ne persista que pendant une quinzaine de jours environ.

OBSERVATION VII

(Due à l'obligeance du Dr Arthaud).

Névralgie faciale.

Mme G..., âgée de 60 ans, s'est présentée à la clinique du Dr Arthaud, le 5 février 1904, pour une névralgie faciale du côté droit, intéressant surtout les branches du nerf maxillaire inférieur. Cette névralgie est accompagnée, au moment du paroxysme douloureux, de mouvements spasmodiques de la face, semblables à ceux rencontrés dans le tic douloureux.

Cette névralgie a débuté vers le 3 janvier, à la suite d'un refroidissement, et avait envahi toute la face du côté droit; mais, elle a progressivement régressé, car, au moment où nous l'avons vue les points de Valleix ne sont presque plus douloureux à la partie supérieure. La douleur paraît surtout localisée dans les branches du maxillaire inférieur; néanmoins, cette douleur est

parfois très vive, et provoque alors des cris et des pleurs chez la malade.

Traitée d'abord en ville, par un médecin, qui utilisa l'antipyrine, puis, dans un hôpital, par divers médicaments, aconitine, phénacétine, pyramidon, sans résultat.

Le 5 février, nous prescrivons des cachets de salicine à 1 gramme, d'heure en heure, jusqu'à diminution de la douleur. Cette diminution n'a commencé à être sensible qu'au cinquième cachet, et sa disparition a été complète au huitième.

Le lendemain, la douleur avait légèrement reparu, dans l'après-midi. Une dose de trois cachets de 1 gramme a suffi pour la détruire de nouveau.

Depuis cette époque, cette névralgie a totalement disparu, au grand étonnement de la malade, et même, au delà de nos espérances; car, en raison des contractions spasmodiques, nous étions en droit de penser au tic spasmodique de la face.

Maladie de Parkinson.

OBSERVATION VIII

(Due à l'obligeance de M. le professeur Raymond).

La nommée L... Elisabeth, âgée de 52 ans, entrée à l'hôpital de la Salpêtrière, salle Charcot, lit n° 8, le 28 septembre 1903.

Depuis 1899, elle est atteinte d'une maladie de Parkinson, avec tremblements des membres, raideur et marche caractéristiques.

Ces symptômes sont arrivés d'une façon progressive, accom-

pagnés de douleurs aiguës dans les membres, et la région médiane du dos.

En outre de ces douleurs, notre malade ressent comme des picotements tout le long de la colonne vertébrale. A l'heure actuelle, elle ne peut marcher, tellement la raideur est grande et les douleurs violentes.

Elle a pris du bromure de potassium, pendant très longtemps, du salicylate de soude, des pilules à base de camphre, etc. Tous ces médicaments n'ont procuré aucun soulagement à cette malade.

Le 19 février 1904. — On commence le traitement de la salicine. Ce jour là, 8 cachets d'heure en heure. Soulagement très grand, vers le quatrième. Au huitième, bien-être général. Raideur du cou et des membres supérieurs moins grande. La malade prétend mieux ouvrir les yeux et tourner plus facilement la tête.

Le 20 février. — 8 cachets de salicine. Le mieux s'accentue. La gaieté revient, l'appétit est meilleur.

Le 21 février. — 8 cachets. Les douleurs ne sont pas encore revenues : pourtant, avant la salicine, ces douleurs étaient presque continues. La malade se lève de sa chaise plus facilement. Nous remarquons une plus grande quantité (2 litres environ), dans l'émission des urines de 24 heures.

Le 22 février. — 8 cachets. Pas de douleurs.

Le 23 février. — La malade commence à se servir de ses mains pour manger elle-même.

Le 24 février. — 8 cachets. La marche devient plus facile. La malade porte les mains derrière la tête, ce qu'elle ne pouvait faire du tout avant.

Le 25 février. — 8 cachets. Etat général bon. Nuits excellentes.

Nous avons suivi cette malade jusqu'au 12 mars 1904.

Les douleurs avaient totalement disparu. Les nuits ont toujours été très bonnes. L'appétit est redevenu comme avant la maladie. C'est ce traitement qui a procuré, en un mot, le plus de bien-être, à notre parkinsonnienne.

Nous avons su qu'après la cessation de la salicine, les douleurs sont revenues trois jours après, d'une façon graduelle.

OBSERVATION IX

(Due à l'obligeance de M. le professeur Raymond).

Le nommé G..., âgé de 59 ans. Profession : électricien. Entré à l'hôpital de la Salpêtrière, le 22 juin 1903, salle Prus, lit 21.

Il est atteint d'une maladie de Parkinson. Ici, c'est le symptôme douleur qui domine dans tous les membres, surtout aux épaules. La raideur n'est pas très accentuée et le tremblement des mains est très net.

On a essayé sur ce malade plusieurs traitements (sérum de Trunecek, cacodylate de soude, hyosciamine, diosine, électricité de haute fréquence, massage, élongation), sans résultats apparents.

Le 23 février 1904. — Nous entreprenons le traitement de la salicine, et nous en prescrivons 10 cachets, de 1 gramme ; un cachet d'heure en heure. Le soulagement n'est procuré qu'au 7e cachet.

Le 24 février. — 10 grammes de salicine. Les douleurs sont

calmées. Le sommeil est meilleur. Le malade n'est plus réveillé par ses douleurs.

Le 25 février. — 10 grammes de salicine. Etat général bon, sous tous les rapports.

Satisfaction du malade.

Le 26 février. — 10 grammes. Pas de réapparition des douleurs.

Nous suivons ce malade jusqu'au 1er mars 1904. La salicine n'a pas démenti encore l'effet qu'on en attendait.

Quelques jours après, nous avons revu le malade ; il nous a réclamé de la salicine, ses douleurs étant revenues un peu, et prétendant, en outre, que c'était le seul médicament lui ayant procuré un soulagement réel.

Névralgie sciatique.

OBSERVATION X (Personnelle).

Mme M..., 45 ans, couturière. A souffert de névralgies intercostales et de rhumatismes articulaires depuis l'âge de 30 ans.

Depuis le commencement de janvier 1904, ces névralgies intercostales sont revenues violentes. Plusieurs médicaments employés (gaïacol, salicylate de méthyle, mouches de Milan, éther, chloroforme, salicylate de soude) sont restés sans résultat. En outre, le salicylate de soude procurait à notre malade des bourdonnements d'oreilles.

Le 2 mai, Mme M... éprouve une douleur partant du haut de la cuisse, en arrière, et suivant le trajet du nerf sciatique

gauche, jusqu'au genou. Nous constatons, en effet, des points de Valleix très sensibles, à la pression. Les signes de Bonnet et de Lasègue sont très nets. Nous concluons à une névralgie sciatique gauche.

Immédiatement, nous prescrivons 10 grammes de salicine, en 10 cachets de un gramme, pris deux, à la première heure, deux, à la deuxième, et les autres, un, toutes les heures. Au septième cachet, la malade a ressenti un très grand soulagement, et au dixième, disparition presque complète des douleurs.

Le lendemain, même traitement et aux mêmes doses. Le soir, la malade se croit guérie. Les douleurs n'ont plus reparu. La marche est normale et les névralgies intercostales ont cessé.

Malgré cela, nous n'avons pas supprimé brusquement la salicine ; tous les jours nous diminuons la dose d'une façon progressive jusqu'à cessation complète du médicament.

Nous tenons essentiellement à faire ressortir que, dans toutes nos expériences, aucun de nos malades n'a eu à se plaindre, malgré les doses que l'on pourrait croire trop fortes, d'un désagrément quelconque, soit du côté gastrique, soit du côté de la circulation sanguine.

CONCLUSIONS

1° La salicine est un médicament d'une toxicité très faible.

2° A doses faibles, elle est tonique ; à doses moyennes, elle est analgésique ; à doses fortes, elle est anesthésique.

3° Comme tous les analgésiques d'ailleurs, à très hautes doses, la salicine procure de l'antithermie.

4° La salicine n'a point d'action nocive sur l'estomac ; elle ne produit pas l'abaissement de pression, comme par la morphine, et, en général, par les anesthésiques. Au contraire, elle constitue, aux doses pratiques, un tonique cardio-vasculaire.

5° En raison de ces propriétés, la salicine est un médicament dont l'emploi peut être très utile, dans la pratique médicale, puisque d'une part, il ne nuit pas à l'intégrité des fonctions, et d'autre part, il procure à des doses moyennes, et avec une innocuité absolue, une analgésie sans inconvénient aucun.

6° Nous n'avons jamais observé de phénomènes d'intolérance.

7° Nous en avons obtenu d'excellents résultats,

dans tous les cas, où il est utile de produire de l'analgésie ou de l'hypothermie, et, en particulier, dans les douleurs des tuberculeux, la grippe, les rhumatismes, etc. Les anciens auteurs l'ont employée, avec succès, dans les fièvres intermittentes, expérience que nous n'avons pu vérifier.

8° Pour obtenir un résultat favorable, il faut employer la salicine, comme analgésique et antithermique, aux doses variant de cinq à dix grammes, quelquefois davantage.

Vu le Président de thèse,

BUDIN

Vu le Doyen,

DEBOVE

Vu et permis d'imprimer,

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Andral. — Gaz. médic., 3 septembre 1831.

Auerbach (L.-M.). — Nonnulla de salicinio, Novo médicamine cum chinio sulphyrico comparata.

Béhal. — Traité de chimie organique, 1901.

Besser (O. L. de). — De Salicinio. 8° Berolini 1831.

Blaincourt (J.-B.). — Essai sur la salicine et sur son emploi dans les fièvres intermittentes, 4o Paris, 1830.

Bœcler. — Gyosur. mat. med., t. III, p. 589.

Bouchardat. — Comptes rendus de l'Acad., t. XVIII, p. 298.

Braconnot. — Ann. de chimie et de phys., t. XLIV, p. 296, 1830.

Buchner. — Neues Rep. für. Pharm., t. II, p. 1.

Cazin. — Traité pratique et raisonné des plantes médicinales indigènes et acclimatées, 5e édition, p. 823. Paris 1885.

Chaumeton, Chamberet et Poiret. — Flore médicale. Paris 1818.

Cottereau et Verdé de Lisle. — Communication à la Société de médecine pratique en 1833.

Duflos. — Ann. der chem. u. Pharm. nouv. sr., t. VIII, p. 8.

Duhalde et Halmagrand (Docteurs) et Gaucheron (Pharmacien). — De l'administration du ferro-cyanure de sodium et de salicine, dans les fièvres d'accès, comme succédané du sulfate de quinine. In-8°. Paris 1861.

David-Browm. — Note on the localisation of salicin in Willow bark. Pharm. Journ. London, 1903, 4 s. XVI, 1713-588.

Eliet (V.-L.). — Considération sur la salicine et ses propriétés fébrifuges. Strasbourg 1834.

Erdmann et Marchand. — Ann. der chem. u. pharm., t. XXIX, p. 299.

Fiorio (A.). — Sperienze cliniche interno all uso della salicina nelle febbri periodiche. Lett. al dott. G. Chizzoni. Ann. univ. di med. Milano, 1836, LXXVIII, p. 329-335.

Fonssagrives. — Salicine. Dict. encycl. d. sc. méd. Paris, 1877. 3 s. VI. 270-274.

— Traité de matière médicale, 1885.

Fontana (L.). — Ann. de la Société de méd. pratique de Montpellier, 1806, p. 44.

Galli (G.). — Di alcuni usi terapeutici dell'acido salicilico e del salicilato di soda. Bull. d. sc. med. di Bologna, 1879, 6 s. III, p. 5 ; 95 ; 241.

Gautier (A.). — Chimie organique, 1896

Gay-Lussac. — Note lue à l'Académie des sciences en 1831.

Gay-Lussac et Pelouze. — Ann. de chimie et de physique, t. XLIV, p. 220.

Gerhardt. — Revue scientifique, t. X, p. 204.

Girardin. — Ann. univ. de méd. pr., 1830.

Giacomini. — Thérap. et anat. médicale, trad. Majon, 1839, p. 367.

Graff. — Einiges über die Wirkungen des Salicins. Heidel. Klin. Ann., 1831, t. VIII, p. 572-582.

Gubler. — Emploi thérapeutique de la salicine. Bull. et mém. Société de thérap., 1876. Paris 1877.

Guibert (V.). — Histoire naturelle et médicale des nouveaux médicaments. Bruxelles, 1865.

Gunzius (J.-G.). — De Cortice salicis cortici peruviano substituendo commentatio. Lipsiæ Beerius, 1787, in-8.

Haig (A.).—Salicin compared with salicylate of soda as to effect on the excretion of uric acid, and value in the treatment of acute rheumatism ; with some deduction as to the causation of the disease. Med. Chir. Tr. London, 1890 (LXXIII., p. 297-312).

Hartmann. — Dissertatio de virtute salicis laureæ anthelmint. Francfort 1781.

Heijlidij (L.-J.). — Diss. sistens historiam principii salicini. 8o Traj. ad Rhenum 1832.

Holmès (E.-M.). — Willows used in Pharmacy. Ph. Journ. London, 1903, 4 septembre XVII 1727, 145.

Jowett et Potter. — Variations in the occurence of, Salicin and, Salinigrine in different willow and Poplar borks. Ph. Journ. London, 1902-XV, 4e série 107, no 1677.

Kauzler (B.). — Dissert. sistens. experientiam circa salicinæ virtutem febrifugam. 8° Pragæ, 1835.

Koning. — De cortice salicis albæ.

Kolbe et Lautemann. — Travaux théoriques et pratiques.

Lajoux (H.). — Sur la salicine et sur le camphre salicylé Union méd. et scient. du Nord-Est, Reims 1876, t. III, p. 19496.

Laveran et Millon. — Ann. de chimie et de physiq. (3), t. XII, p. 145.

Leroux. — Ann. de chimie et de phys., t. XLIII, p. 440.

Lenz. — Journ. de Hufeland, août 1833.

Losio (H.). — Vantaggi terapeutici conseguiti collo injezioni ipodermiche of parenchimatose d'acqua di salice. Gazz. med. ital. lomb. Milano 1888, t. XLVIII, p. 185-196.

Lucas (J.-C.). — Salicin, salicylic acid and its sals. Indiam M. Gaz. Calcutta, 1876, t. XIII, p. 327.

Macari. — Gaz. méd. de Toscane, 1854. Journ. de pharmacie et chirurgie, Paris, 1855, t. XXVII, p. 393.

Maclagan. — The Lancet, 1876, p. 343 et suivantes.

— On some of the minor therapeutic uses of salicin. Practitioner, London, 1877, t. XIX, p. 321-328.

— Salicin and salicylic acid. « The Lancet » London, 1879, t. II, p. 179.

Magendie. — Archives générales de Médecine, 1830, 1re série, t. XXIII, p. 305.

Mamoré (B.). — Estudos sobre as proprietades therapeuticas da salicina e do acido salicylico na Europa. Gaz. med. da Bahia, 1877. 2 s. III, p. 117-119.

Manning (F.-N.). — Note on hallucinations from salicin. Australas. M. Gaz. Sydney, 1883. 4. III, p. 28.

Mérat et Delens. — Dictionn. universel.

Miquel. — Gaz. médicale de Paris, 1830.

Moitessier (A.). — Thèse de chimie. Recherches sur la sali-

cine et les composés salicyliques. 4° Montpellier, 1864.

— Procès-verb. Académ. des sciences et lettres. Montpellier, 1863, p. 5 et 16.

Monière. — Journal de la Société de médecine, t. XXIV, p. 141.

Morelli (L.). — Esperienze sulla virtu febrifuga della salicina. Raccoglitore, Fano 1839, III, p. 281–288.

Mulder. — Ann. der chem. u. pharm., t. XXIX. p. 297, t. XXXIII, p. 224.

Napier. (A.–D.–L.). — The action of salicine. Practitioner. Lond. 1877, XIX, p. 410.

Ory (E.). — Salicine et acide salicylique. Nouv. diction. de méd. et chirurg. pratiques. Paris 1882, XXXII, p. 173-202.

Ott (F.-A.). — Gemachte Beobachtungen über die Wirksamkeit des Salicins und der Weidenrinde. Med. chir. Ztchr. f. Landärzte u. chir., München, 1832, 3, II, p. 297-304.

Otto. — Ann. der chem. u. pharm., t. XXIX, p. 294.

Pain. — Of the Texas state medical Association, 1886.

Pekarovis (G.). — De Salicina. 8° Pestini, 1836.

Perkin. — Chem. News., t. XVIII, p. 110 et Bull. de la Soc chim., 1869, t. XII, p. 301.

Peschier. — Ann. de chimie et de physiq., t. XLIV, p. 418.

Petit (L.–H.). — De l'emploi de la salicine, de l'acide salicylique et du salicylate de soude dans la thérapeutique médicale. Bull. génér. de thérap., etc. Paris 1876, XCI, p. 454, 508. — 1877, XCII, p. 18–70.

Piria. — Recherches sur la salicine (abstr.). Comptes rendus. Acad. des Sc., Paris, 1845, XX, p. 1631-1635.

— Annales de chimie et de phys., t. LXIX, p. 281 et (3), t. XIV, p. 257.

Planche. — Bull. de Pharm., t. I, page 36.

Pleischl (A.-M.). — Erfahrunger über die Heilwirkungen des Salicins. Med. Jahrb, d. K. K. Osterr. staates Vien, 1834, N. F. VI, 441-453.

Poncet (B.-F.). — Apuntes sobre el acido salicilico y los salicilatos. Progreso Med., Madrid, 1877, II, p. 397-398.

Propriétés sur les thérapeutiques de la salicine. Rec. de mém. de méd. milit., Paris 1836, XL. 146-215.

Quinlan (F.-J.-B.). — On the antipyretic action of salicin and of the salicylates; also of Kairin. Brit. (N. J. London, 1884, II, p. 1124-1126).

Rabuteau. — Eléments de thérapeutique et de Pharmacologie.

Richelot (G.). — Essai sur les propriétés fébrifuges de la salicine. Arch. génér. de méd. Paris, 1833-21, II, p. 5-27.

Rigatelli. — Ann. de la Société de méd. prat. de Montpellier, 1806, p. 44.

Ringer Sydney. — The influence of salicin on the healthy body, with special reference to its influence on the temperature. J. anat. et physiol., Lond., 1877, XI, p. 589-604.

Robert. — Nouveaux éléments de médecine pratique, 2e partie, p. 284, Paris, 1805.

Scarpitti (E.). — Azione della salicina sul sangue. Riforma med. Napoli, 1898, t. XIV, p. 1,797-805.

Scheffer (W.). — Das salicin, eine pharmacologische monographic, 8° Marburg 1860.

Schneider. — Das salicin, salicinum. J. d. pract. Heil., Berl., 1840, XCI, St. 5, 61-65.

Sciences médicales. — (Dictionnaire encyclopéd. des (Dechambre).

Sénator H. — Das salicin ein Ersatzmittel für salicylsaüre. Central. f. d. med. Wissench., Berl., 1876, XIV, p. 241. Ueber die therapeutischen Wirkungen des salicins. Verhandl. d. Berl. med. Gesellsch., 1877, pt. 2, p. 120-142. Also : Berl. Klin. Wochnschr., 1877, XIV, p. 181, 199. Some remarks on salicin and salicylic acid. « Lancet» London, 1879, II, p. 79.

Spencer (W. H). — The chemical and therapeutic relations of. salicin and salicylic acid as remedies for acute rheumatism. Tr. Bristol med. chir. soc., London, 1887, I. p. 16-43.

Squintani (G). — La salicina nelle affezioni tifoide. Gior. di med. mil. Torino, 1865, XVIII, p. 897-906.

Stoll. — Ratio medendi, pars tertia, p. 229, Parisiis, 1787.

Stuart (J. A. E). — Observations on salicin, salicylate of. soda, and salicylic acid. Practitioner. Lond, 1877, XIX, p. 425.

Téléphe P. Desmartis. — Propriétés médicales des diverses espèces de saules. Bordeaux 1852. in-8).

Tonoli (S). — Sulla salicina e sui preparati salicilici. Gazz. méd. ital. lomb, Milano 1884, 8 s., VI, p. 353,363,383, 393,407,417, 432, 446, 470, 483, 501, 510, 527, 534, 549.

Trousseau et Pidoux. — Traité de thérapeutique (tome II, pages 531 et 532, 8e édit., 1869).

Turner. — The Lancet, d'après the Pharm. Journ. 1891.

Vail (W.-H.). — Cases illustrating the value of salicin as an enteric tonic and astringent, with remarks. N.-York. M. J. 1875, XXII, p. 389-392.

Wœhler. — Ann. der Chem. u. Pharm., t. LXVII, p. 260.

Wurtz. — Dictionnaire de chimie.

Young (C.-G.). — Salicin, salicylic acid, and salicylate of soda in rheumatic fever. Dublin. J. M. Sc. 1880, 3 s. LXX, 193-202.

Zinke (J.-M.). — De Salicinio, 8° Prague, 1838.

Imp. de la Faculté de Médecine, H. Jouve, 15, rue Racine, 15, Paris.